



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, NEUROFISIOLÓGICAS
Y DE IMAGEN CON SPECT I¹²³-FP-CIT EN EL
PARKINSONISMO VASCULAR**

SONIA BENÍTEZ RIVERO

**Trabajo presentado para optar al grado de Doctor con mención internacional
por la Universidad de Sevilla**

D. Pablo Mir Rivera, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICA:

Que la memoria del trabajo titulada “Características clínicas, neurofisiológicas y de imagen con SPECT ^{123}I -FP-CIT en el parkinsonismo vascular” elaborado por Sonia Benítez Rivero, licenciada en Medicina, ha sido realizada bajo su dirección y cumple las condiciones exigidas para optar al grado de Doctor con Mención Internacional por la Universidad de Sevilla.

Para que así conste, firman la presente en Sevilla, a **20 de Marzo de 2015**.



Fdo.: D. Pablo Mir Rivera

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar a mi familia, particularmente mis padres y mis hermanos, por su comprensión, su paciencia inagotable y por estar siempre a mi lado, sin ellos todo este camino nunca hubiera sido posible.

A mi director de tesis, Pablo Mir, por su apoyo y su confianza desde mis primeros momentos en la neurología y en la investigación, porque es un ejemplo claro de trabajo incansable, constancia, perfeccionismo y amabilidad del que todos podemos aprender. Gracias por todas las oportunidades y por tenerme siempre en mente y aunque finalmente haya decidido de momento seguir otro camino, siempre le estaré agradecida y siempre lo recordaré con especial cariño.

A todos los compañeros del laboratorio 104, por su colaboración y por haber contribuido a hacer este camino más sencillo. Particularmente a Juanfran e Ismael, por su ayuda y su infinita paciencia con la estadística y por la contribución de ese bolígrafo rojo en los artículos. A Paloma, por su apoyo, su amistad, su incansable sonrisa y su constante disponibilidad para los estudios, estoy segura de que el esfuerzo tendrá su recompensa. A Mercedes, por su inapreciable ayuda en mis inicios con la estimulación magnética. A Paco y Paolo, por compartir conmigo su experiencia y sus conocimientos de estimulación magnética. A María José por su ayuda con los estudios neuropsicológicos. A Mayte y Silvia por su colaboración con la parte clínica.

A los compañeros del Servicio de Medicina Nuclear por su gran aportación a este trabajo.

A todos los compañeros del Servicio de Neurología del Hospital Virgen del Rocío, que han vivido conmigo como residente tanto los buenos como los malos momentos, gracias por estar siempre a mi lado. A mis coRs, Lili e Irene, que recorrieron todo el camino conmigo. Y particularmente a todos los que gratuitamente prestaron su cabeza y horas de su tiempo, algunos incluso de forma repetida, para que yo pudiera practicar y aprender: Lili, Tere, Lara, Juanmi, las dos Marías, Astrid, Nuria, Carla, Lucía, Ramón, M^a Carmen, Mercedes, Paloma, Ismael, Paco, Paolo...

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ABREVIATURAS	I
--------------------	---

ABREVIATIONS	III
--------------------	-----

INTRODUCCIÓN	1
--------------------	---

1. Parkinsonismo vascular (PV)	1
--------------------------------------	---

1.1. Características epidemiológicas y clínicas del PV	2
--	---

1.2. Espectro lesional y criterios diagnósticos en el PV	3
--	---

1.3. Diagnóstico por imagen en el PV	6
--	---

1.4. Respuesta a tratamiento en el PV	9
---	---

2. Perfil neuropsicológico en el PV	10
---	----

3. Estimulación magnética transcraneal (EMT)	13
--	----

3.1. Mecanismo de acción	13
--------------------------------	----

3.2. Parámetros de la EMT	15
---------------------------------	----

3.2.1. Frecuencia de estimulación	16
---	----

3.2.2. Intensidad del campo magnético	16
---	----

3.2.3. Tipos de bobinas de estimulación o coils	17
---	----

3.3. Estudios de pulsos únicos de EMT	19
---	----

3.4. Estudios de pulsos pareados de EMT	20
---	----

3.4.1. Inhibición intracortical a intervalo corto (ICIC) y facilitación intracortical (FIC) en corteza motora primaria (M1)	21
---	----

3.4.2. Inhibición intracortical a intervalo largo (ICIL) en M1	22
--	----

3.4.3 Inhibición aferente de latencia corta (SAI) e inhibición aferente de latencia larga (LAI).....	23
3.5. Protocolo de plasticidad sensitivomotora - Estimulación asociativa pareada (PAS)	24
3.6. EMT en PV	26
HIPÓTESIS.....	28
OBJETIVOS	29
1. Objetivo general.....	29
2. Objetivos específicos.....	29
OBJECTIVES.....	31
1. General objective	31
2. Specific objectives	31
MATERIAL Y MÉTODOS.....	33
1. Estudio de características clínicas y SPECT con I ¹²³ -FP-CIT en pacientes con PV y pacientes con EP	33
1.1. Sujetos del estudio	33
1.2. Diseño del estudio	33
1.3. Neuroimagen funcional: SPECT I ¹²³ -FP-CIT	34
1.4. Análisis estadístico.....	38
2. Estudio de deterioro cognitivo y patrón de afectación neuropsicológica en pacientes con PV	40
2.1. Sujetos del estudio	40

2.2.	<i>Evaluación clínica y neurológica</i>	40
2.3.	<i>Evaluación neuropsicológica</i>	41
2.4.	<i>Análisis estadístico</i>	41
3.	Estudio de la fisiopatología del PV mediante EMT y su correlación con las alteraciones neuropsicológicas.	43
3.1.	<i>Sujetos del estudio</i>	43
3.2.	<i>Registro electromiográfico</i>	44
3.3.	<i>Procedimiento de EMT</i>	45
3.4.	<i>Evaluación neuropsicológica</i>	48
3.5.	<i>Análisis estadístico</i>	48
SUMMARY OF MATERIAL AND METHODS		50
1.	Study of clinical features and ¹²³I-FP-CIT SPECT imaging in VP and PD.	50
1.1.	<i>Subjects</i>	50
1.2.	<i>Study design</i>	50
1.3.	<i>¹²³I-FP-CIT SPECT</i>	51
2.	Study of cognitive impairment and neuropsychological profile in VP	54
2.1.	<i>Subjects</i>	54
2.2.	<i>Clinical, neurological and neuropsychological evaluation</i>	54
3.	Study of the pathophysiology of VP using TMS and its correlation with neuropsychological profile	56
3.1.	<i>Subjects</i>	56

3.2.	<i>TMS procedure</i>	56
3.3.	<i>Neuropsychological assessment</i>	58
3.4.	<i>Data analysis</i>	58
RESULTADOS		60
1. Estudio de características clínicas y SPECT con I¹²³-FP-CIT en pacientes con PV y pacientes con EP		60
1.1.	<i>Resultados clínicos y neuroimagen estructural</i>	60
1.2.	<i>SPECT I¹²³-FP-CIT: Análisis cualitativo</i>	63
1.3.	<i>SPECT I¹²³-FP-CIT: Análisis semicuantitativo</i>	65
1.4.	<i>SPECT I¹²³-FP-CIT: Análisis de conglomerado</i>	67
1.5.	<i>Características clínicas relacionadas con los hallazgos de neuroimagen</i> ...	70
2. Estudio de deterioro cognitivo y patrón de afectación neuropsicológica en pacientes con PV		72
2.1.	<i>Resultados clínicos</i>	72
2.2.	<i>Resultados neuropsicológicos</i>	75
3. Estudio de la fisiopatología del PV mediante EMT y su correlación con las alteraciones neuropsicológicas.		78
3.1.	<i>Intensidades de EMT</i>	78
3.2.	<i>Latencia de PESS</i>	79
3.3.	<i>PAS</i>	79
3.3.	<i>SAI</i>	80
3.4.	<i>ICIC / FIC / ICIL</i>	81

3.5. <i>PS</i>	83
3.6. <i>Evaluación neuropsicológica</i>	83
3.7. <i>Correlación entre resultados neuropsicológicos y neurofisiología en PV</i> ...	85
SUMMARY OF RESULTS	89
1. Study of clinical features and ¹²³I-FP-CIT SPECT imaging in VP and PD..	89
1.1. <i>Clinical results</i>	89
1.2. <i>SPECT I¹²³-FP-CIT: Qualitative analyses</i>	90
1.3. <i>SPECT I¹²³-FP-CIT: Semiquantitative analyses</i>	92
1.4. <i>SPECT I¹²³-FP-CIT: Cluster analysis</i>	94
1.5. <i>Clinical features related to neuroimaging findings</i>	96
2. Study of cognitive impairment and neuropsychological profile in VP	97
2.1. <i>Clinical results</i>	97
2.2. <i>Neuropsychological results</i>	98
3. Study of the pathophysiology of VP using TMS and its correlation with neuropsychological profile	100
3.1. <i>TMS and electrical intensities</i>	100
3.2. <i>SEPs latencies</i>	100
3.3. <i>PAS</i>	100
3.4. <i>SAI</i>	101
3.5. <i>SICI / ICF / LICI</i>	102
3.6. <i>CSP</i>	104
3.7. <i>Neuropsychological tests</i>	104

3.8. <i>Neurophysiological to neuropsychological correlation in VP</i>	104
DISCUSIÓN GENERAL	106
1. Estudio de características clínicas y SPECT con I¹²³-FP-CIT en pacientes con PV	108
1.1. <i>Características clínicas diferenciales entre PV y EP</i>	108
1.2. <i>Características de neuroimagen estructural diferenciales entre PV y EP</i> ...	110
1.3. <i>Características de SPECT I¹²³-FP-CIT diferenciales entre PV y EP</i>	110
2. Estudio de perfil de deterioro cognitivo y de afectación neuropsicológica en PV	113
3. Estudio mediante EMT de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el PV y su correlación con las alteraciones neuropsicológicas	115
3.1. <i>Estudio de pulsos únicos de EMT</i>	115
3.2. <i>Estudio de pulsos pareados de EMT</i>	116
3.2.1. <i>ICIC y FIC en MI</i>	116
3.2.2. <i>ICIL en MI</i>	117
3.2.3. <i>SAI</i>	117
3.3. <i>Protocolo de plasticidad sensitivomotora - PAS</i>	118
3.4. <i>Mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo del PV</i>	119
CONCLUSIONES	120
CONCLUSIONS	122
BIBLIOGRAFÍA	124

APÉNDICE	136
1. Criterios de Zijlmans para el diagnóstico de PV	136
2. Escala unificada de valoración de la EP (UPDRS).....	138
3. Escala modificada de Hoehn y Yahr.....	151
4. Benítez-Rivero S, Marín-Oyaga VA, García-Solís D, Huertas-Fernández I, García-Gómez FJ, Jesús S, Cáceres MT, Carrillo F, Ortiz AM, Carballo M, Mir P. Clinical features and ¹²³I-FP-CIT SPECT imaging in vascular parkinsonism and Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013 Jan;84:122-9..	152
5. Benítez-Rivero S, Lama MJ, Huertas-Fernández I, Álvarez de Toledo P, Cáceres-Redondo MT, Martín-Rodríguez JF, Carrillo F, Carballo M, Palomar FJ, Mir P. Clinical features and neuropsychological profile in vascular parkinsonism. J Neurol Sci 2014 Oct;345:193-7.....	166
6. Benítez-Rivero S, Palomar FJ, Martín-Rodríguez JF, Álvarez de Toledo P, Lama MJ, Huertas-Fernández I, Cáceres-Redondo MT, Porcacchia P, Mir P. Cortical excitability and sensorimotor integration correlates with cognitive profile in vascular parkinsonism.....	172

ABREVIATURAS

APB: Abductor pollicis brevis o abductor corto del pulgar

CADASIL: Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía

DD: Déficit dopaminérgico

EC: Estímulo condicionante

EMG: Electromiograma

EMT: Estimulación magnética transcraneal

EMTr: Estimulación magnética transcraneal repetitiva

EP: Enfermedad de Parkinson

ESEP: Estímulo sensitivo eléctrico periférico

ET: Estímulo test

FAB: Batería de evaluación frontal

FIC: Facilitación intracortical

GABA: Ácido gamma-amino-butírico

ICIC: Inhibición intracortical a intervalo corto

ICIL: Inhibición intracortical a intervalo largo

IEE: Intervalo entre estímulos

LAI (*“long afferent inhibition”*): Inhibición aferente de latencia larga

M1: Corteza motora primaria

MDRS: Escala de demencia de Mattis

mA: Miliamperios

ms: Milisegundos

mV: Milivoltios

PAS (*“paired associative stimulation”*): Estimulación asociativa pareada

PEM: Potencial evocado motor

PESS: Potenciales evocados somatosensoriales

PET: Tomografía por emisión de positrones

PID: Primer interóseo dorsal

PS: Periodo de silencio

PV: Parkinsonismo vascular

RM: Resonancia magnética

SAI (“*short afferent inhibition*”): Inhibición aferente de latencia corta

SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único

TC: Tomografía computarizada

UMA: Umbral motor activo

UMR: Umbral motor de reposo

UPDRS: Escala unificada para la evaluación de la EP

WMS-III: Escala de memoria de Weschler – tercera edición

ABBREVIATIONS

AMT: Active motor threshold

APB: Abductor pollicis brevis

CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

CS: Conditioning stimulus

CSP: Cortical silent period

CT: Computed tomography

DAT: Dopamine transporter

EMG: Electromyogram

FAB: Frontal Assessment Battery

FDI: First dorsal interosseous

GABA: Gamma-amino-butyric acid

HC: Healthy controls

ICF: Intracortical facilitation

IQR: Interquartile range

ISI: Interstimulus interval

LICI: Long-interval intracortical inhibition

LTP: Long-term potentiation

M1: Primary motor cortex

MDRS: Mattis dementia rating scale

MEP: Motor evoked potential

mA: Milliamps

ms: Milliseconds

mV: Milivolts

MRI: Magnetic resonance imaging

MSO: Maximum stimulator output

PAS: Paired associative stimulation

PD: Parkinson's disease

RMT: Resting motor threshold

SEPs: Somatosensory evoked potentials

SAI: Short afferent inhibition

SICI: Short-interval intracortical inhibition

SPECT: Single-photon emission computed tomography

TMS: Transcranial magnetic stimulation

TS: Test stimulus

UPDRS: Unified Parkinson's disease rating scale

VP: Vascular parkinsonism

WMS-III: Wechsler Memory Scale - Third Edition

INTRODUCCIÓN

1. Parkinsonismo vascular (PV)

En 1929 Critchley introdujo el concepto de “parkinsonismo arteriosclerótico” para definir un síndrome cuyos síntomas incluían rigidez, hipomimia y marcha a pasos cortos en pacientes mayores hipertensos (*Critchley, 1929*). La parálisis pseudobulbar, demencia, incontinencia urinaria y los signos piramidales o cerebelosos fueron considerados como características adicionales frecuentes en estos pacientes. Este autor especuló que las lesiones vasculares en los ganglios basales debían tener una conexión etiológica con esta patología. Sin embargo, Critchley no aportó ningún examen neuropatológico de sus pacientes, por lo que algunos autores estuvieron en desacuerdo con este concepto durante mucho tiempo, teniendo en cuenta además la alta frecuencia de pacientes mayores que presentan lesiones vasculares y no desarrollan signos parkinsonianos (*Fazekas y col., 1989*). Los estudios postmortem mostrando que las lesiones cerebrovasculares pueden producir características clínicas similares en todos los aspectos a la enfermedad de Parkinson idiopática (EP), incluyendo en algunas ocasiones una buena respuesta a levodopa, sin presencia de cuerpos de Lewy, ha ayudado a revivir el concepto de PV en las últimas décadas (*Thanvi y col., 2005*). Se han usado varios términos para esta entidad, incluyendo “pseudoparkinsonismo arteriosclerótico” y “parkinsonismo de la mitad inferior del cuerpo”. Actualmente la definición de PV es la aparición de signos de parkinsonismo (definido por la presencia de bradicinesia más uno de los siguientes: rigidez, temblor, inestabilidad postural) desarrollados como consecuencia de lesiones vasculares en ausencia de confirmación histopatológica de EP (*Sibon y col. 2004*).

1.1. Características epidemiológicas y clínicas del PV

En cuanto a los datos epidemiológicos, existen grandes variaciones de prevalencia entre los distintos estudios. Ello se debe a que para la definición de casos se han usado diversas combinaciones de criterios clínicos, de imagen e histopatológicos. La confusión también deriva de que en más del 3% de pacientes con diagnóstico clínico de EP, se encuentra posteriormente en el examen histopatológico presencia de lesiones cerebrovasculares, en ausencia de degeneración de la sustancia negra y sin cuerpos de Lewy. Hay evidencia amplia de que la incidencia y prevalencia de PV se incrementa con la edad. Los pacientes con esta enfermedad tienden a ser mayores que los pacientes con EP (4-10 años mayores) y la duración de la enfermedad suele ser más corta (0,8-5 años). Los factores de riesgo vascular son más frecuentes en el PV. Tanto la hipertensión arterial como la diabetes se han relacionado con esta enfermedad, no siendo tan clara la relación con la hipercolesterolemia, el tabaquismo o los antecedentes familiares de enfermedad coronaria (*Sibon y col., 2004; Thanvi y col., 2005; Kalra y col., 2010*).

Clínicamente, el PV se caracteriza por una afectación bilateral y simétrica de predominio en extremidades inferiores, con trastorno de la marcha (arrastre de los pies, pasos cortos, base de sustentación variable), congelación e inestabilidad postural, habitualmente sin temblor de reposo y en ocasiones acompañado de temblor postural. La hipertonía es característicamente mixta, combinación de rigidez y espasticidad. Suele haber bradicinesia de gravedad variable, en ocasiones asociada a micrografía. Características habituales de esta patología son una instauración aguda o una progresión rápida, múltiples factores de riesgo vascular y ausencia de respuesta sustancial a la levodopa. Asimismo, habitualmente se acompaña de signos clínicos atípicos, tales como signos piramidales, incontinencia urinaria, parálisis pseudobulbar o demencia. Sin

embargo, ninguna de estas características es específica para esta entidad y existe una gran variabilidad en la definición de las manifestaciones clínicas entre un estudio y otro (*Demirkiran y col., 2001; Sibon y col., 2004; Thanvi y col., 2005; Benamer y col., 2009*).

1.2. Espectro lesional y criterios diagnósticos en el PV

Teóricamente, cualquier lesión que afecte a la sustancia negra o sus proyecciones podría producir un cuadro de parkinsonismo. Hay tres estados patológicos que producen manifestaciones clínicas típicas en el PV (Figuras 1A, 1B y 1C) (*Thanvi y col., 2005*):

- Leucoencefalopatía subcortical arterioesclerótica (enfermedad de Binswanger), que se evidencia en tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM) como lesiones de la sustancia blanca periventricular o subcortical y clínicamente como demencia y trastorno progresivo de la marcha.
- Infartos lacunares múltiples, en cuyo caso el parkinsonismo se asocia a signos piramidales, parálisis pseudobulbar, deterioro cognitivo y trastorno de la marcha.
- Raramente, un infarto único – típicamente lacunar – que afecta a ganglios de la base y que presentaría una clínica indistinguible de la EP.

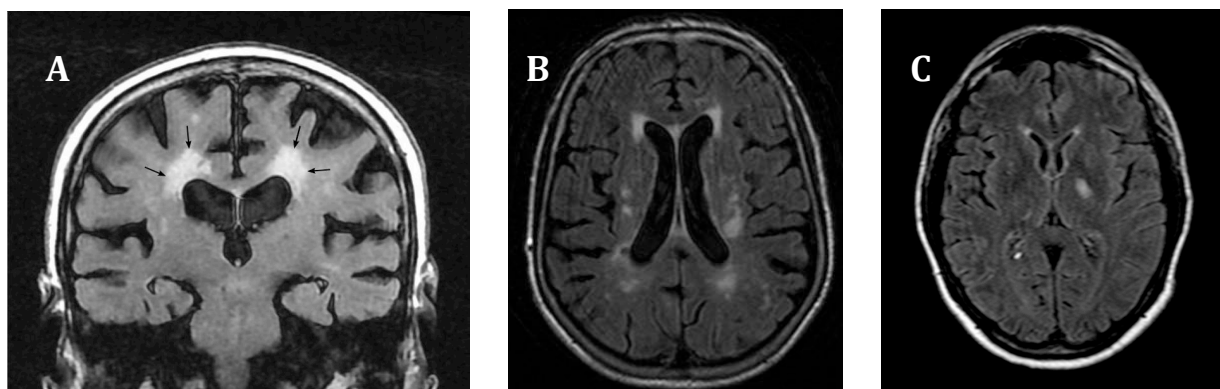


Figura 1. *A. RM craneal, corte coronal, secuencia FLAIR: lesiones extensas en sustancia blanca periventricular en un paciente anciano. B. RM craneal, corte axial, secuencia FLAIR: infartos lacunares bilaterales múltiples junto con lesiones de sustancia blanca periventricular. C. RM craneal, corte axial, secuencia FLAIR: infarto lacunar único talámico izquierdo (Tomado de Asensio García y col., 2007).*

En una serie de 700 autopsias de pacientes con diagnóstico clínico de parkinsonismo, se diagnosticó EP por la presencia de cuerpos de Lewy en el 80,7% de los casos, hallándose lesiones vasculares coexistentes en el 19%. Del porcentaje restante sin presencia de cuerpos de Lewy (19,3% con parkinsonismo secundario), en el 3,9% de los cerebros existía lesiones vasculares. Las lesiones vasculares encontradas dentro de este grupo fueron infartos subcorticales (32%), infartos lacunares en ganglios de la base y troncoencéfalo (20%) y encefalopatía multiinfarto (48%), sin hallar en ninguno lesiones significativas en sustancia negra (Jellinger y col., 2002).

En 2004, Zijlmans y col. (Zijlmans y col., 2004) publicaron uno de los pocos estudios clínico-patológicos de pacientes con diagnóstico de PV. Se estudiaron 17 pacientes con sospecha de esta enfermedad, es decir, pacientes con signos en vida de parkinsonismo y ausencia de evidencia histopatológica de EP o cualquier otra condición asociada a un síndrome parkinsoniano. El número de infartos macroscópicos y la severidad de las lesiones microscópicas de pequeño vaso fueron comparados con 10

cerebros de pacientes controles de igual edad con HTA y otros factores de riesgo vascular en vida, pero sin evidencia de parkinsonismo. En este estudio se encontró que los pacientes con PV presentaban en el estudio histopatológico mayor extensión de lesiones de pequeño vaso y más infartos lacunares macroscópicos o lagunas causadas por dilatación de los espacios perivasculares que los controles no parkinsonianos, los cuales teóricamente tenían un riesgo mayor para enfermedad de pequeño vaso debido a los factores de riesgo vascular. Este hallazgo apoya la teoría de que existe una relación causal entre enfermedad de pequeño vaso y parkinsonismo. Sólo 3 de los 10 controles tenían lesiones de pequeño vaso comparables a los pacientes con PV, lo cual coincide con estudios de imagen previos que muestran que un 10-30% de pacientes mayores asintomáticos con factores de riesgo vascular presentan lesiones isquémicas subcorticales extensas. Asimismo, a raíz de los resultados de su estudio, estos autores sugieren que pueden existir dos tipos de PV en función de su forma de comienzo: uno con inicio agudo, posiblemente asociado a infartos en regiones estratégicas (estriado, pálido, tálamo, sustancia negra, lóbulo frontal), dando lugar predominantemente a un síndrome rígido-hipoquinético contralateral, y otro con inicio insidioso, asociado a lesiones subcorticales difusas de la sustancia blanca, caracterizado por una clínica bilateral con afectación predominante de la marcha. Aproximadamente un 25% de pacientes presentaría un inicio agudo y un 75% un inicio insidioso. Por último, a raíz de este estudio postmortem estos autores proponen una serie de criterios para el diagnóstico clínico de PV, los cuales presentaban una sensibilidad del 96% en su estudio (16 de 17 pacientes) (apéndice 1) (*Zijlmans y col., 2004*).

1.3. Diagnóstico por imagen en el PV

En el PV se usan para apoyar el diagnóstico tanto estudios morfológicos como pruebas de neuroimagen funcional. El hallazgo de lesiones vasculares cerebrales en las pruebas de **neuroimagen estructural** (RM o TC) apoya este diagnóstico pero no establece una relación causa-efecto, porque como ya se ha comentado anteriormente, hasta un 19% de pacientes con EP pueden presentar lesiones vasculares concomitantes (*Jellinger y col., 2002*). Sin embargo, en varios estudios comparativos de RM cerebral se ha observado que los pacientes con sospecha de PV tienen mayor carga de lesiones subcorticales que aquellos con EP y factores de riesgo vascular.

Los transportadores de dopamina son proteínas situadas en el terminal presináptico de neuronas dopaminérgicas que se encargan de la recaptación de dopamina. La medida de la densidad de dichos transportadores mediante pruebas de **neuroimagen funcional**, bien tomografía por emisión de fotón único (SPECT) o tomografía por emisión de positrones (PET), usando ligandos específicos, nos aporta una medida directa in vivo de la integridad de estos terminales presinápticos. Diversos trazadores derivados del tropano y análogos de la cocaína se han utilizado para este propósito, entre ellos el derivado cocaínico I^{123} marcado con 2 β -carbometoxi-3 β -(4-yodofenil)-N-(3-fluoropropil) nortropano (I^{123} -FP-CIT) (*Ortega y col., 2007*). Estas pruebas de neuroimagen funcional se utilizan como complemento a las imágenes estructurales y su principal utilidad se encuentra en pacientes con parkinsonismo leve, dudoso o incompleto, ya que ayudan a diferenciar la EP, que se trata un trastorno presináptico, de diversos tipos de parkinsonismos secundarios. En la EP, la unión estriatal de I^{123} -FP-CIT se encuentra significativamente reducida y el grado de reducción se correlaciona con la gravedad de la enfermedad (*Seibyl y col., 1995*; *Gerschlager y col., 2002*). Sin embargo, en el caso concreto del PV, no existe un claro

consenso en el resultado de estas pruebas. Algunos estudios han encontrado que estos pacientes tienen una captación presináptica del radiotrazador normal, mientras que otros presentan una reducción difusa del transportador de dopamina con un patrón similar al descrito en la EP, en la que se observa una disminución predominante de la captación del trazador a nivel de región posterior de putamen, produciendo un aumento del ratio caudado/putamen. El índice de asimetría es un valor que compara la unión estriatal de I¹²³-FP-CIT entre hemisferio cerebral derecho e izquierdo. Según diversos estudios, en los pacientes con PV este valor suele ser normal o al menos más bajo que en la EP, lo que demuestra la presencia de captación relativamente simétrica en ambos estriados en el PV (Figura 2) (*Sibon y col. 2004; Thanvi y col., 2005; Zijlmans y col., 2007*). No obstante, en pacientes con PV con una lesión vascular en un estriado, el índice de asimetría puede ser mucho mayor que en la EP debido a una reducción estrictamente unilateral de la unión estriatal del trazador (Figura 3) (*Zijlmans y col., 1995; Gerschlager y col., 2002; Lorberboym y col., 2004; Sibon y col. 2004; Thanvi y col., 2005; Zijlmans y col., 2007; Kalra y col., 2010; Zijlmans y col., 2010*). Todo esto apoya la idea de que el PV es una entidad heterogénea y, a pesar de los avances en las últimas décadas, aún existen múltiples cuestiones por resolver en el conocimiento de esta enfermedad.

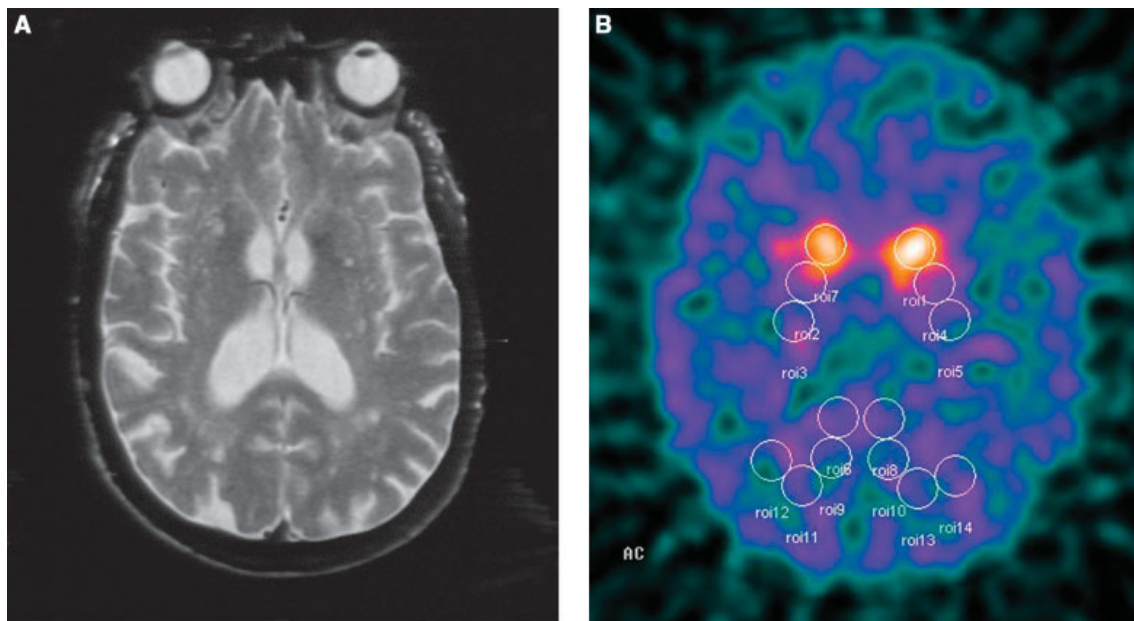


Figura 2. *A.* RM craneal, corte axial, secuencia T2: lesiones vasculares bilaterales difusas en sustancia blanca subcortical y en putamen. *B.* SPECT del mismo paciente con una reducción estriatal de I^{123} -FP-CIT similar a la distribución en EP pero con un índice de asimetría menor (Tomado de Zijlmans y col., 2007).

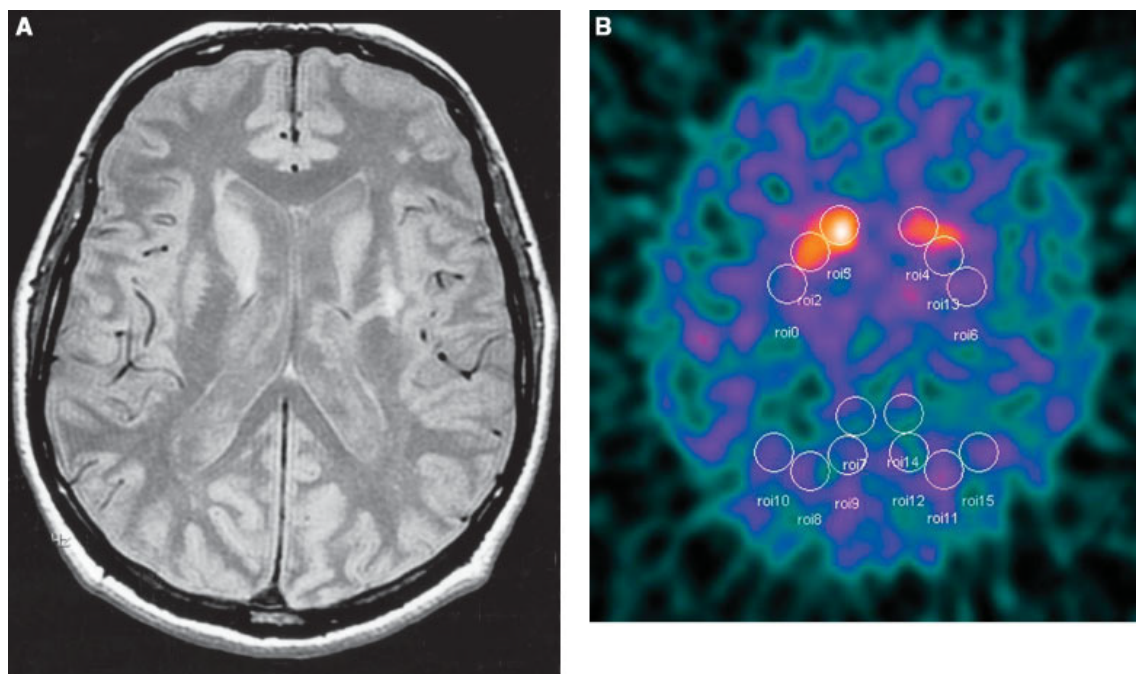


Figura 3. *A.* RM craneal, corte axial, densidad protónica: infarto lacunar a nivel de corona radiata izquierda con extensión inferior a putamen. *B.* SPECT del mismo paciente con una reducción marcada de I^{123} -FP-CIT a nivel estriado izquierdo, produciendo un elevado índice de asimetría (Tomado de Zijlmans y col., 2007).

1.4. Respuesta a tratamiento en el PV

Clásicamente se ha considerado que el PV es un patología con poca respuesta a tratamiento con levodopa. Según diversos estudios, la respuesta a levodopa en el PV se obtiene sólo en un subgrupo de pacientes, especialmente en aquellos con lesiones en torno a la vía nigroestriatal. El porcentaje de respuesta varía en la literatura entre un 20 y 38%. Zijlmans y col. (*Zijlmans y col., 2007*) realizaron un estudio postmortem en el que incluyeron 17 pacientes con PV con confirmación histopatológica, para intentar determinar si la respuesta a levodopa en vida podía correlacionarse con la presencia de patología en la vía nigroestriatal debida a daño vascular o a pérdida microscópica de células neuronales. Estos autores obtuvieron que la respuesta a tratamiento no se podía predecir en base al tipo de inicio de la enfermedad (aguda o insidiosa), por la localización de la clínica (extremidades superiores o inferiores, unilateral o bilateral) ni por ninguna de las características clínicas dominantes (temblor, rigidez, bradicinesia o alteración de la marcha). Sin embargo, sí que se relacionaba con la presencia de lesiones cercanas o en la vía nigroestriatal (infartos lacunares macroscópicos o lagunas causadas por dilatación de los espacios perivasculares en putamen, caudado y pálido o pérdida microscópica de neuronas de la sustancia negra).

En general, se recomienda mantener el tratamiento con levodopa a dosis altas (más de 1 gr/día) por un período lo suficientemente largo (al menos 3 meses) previo a concluir que existe ausencia de respuesta (*Demirkiran y col., 2001; Sibon y col., 2004; Kalra y col., 2010*). En vista a los resultados de Zijlmans y col. (*Zijlmans y col., 2007*) se recomienda que esto se haga en todos los pacientes con sospecha clínica de PV y no sólo los que presentan lesiones macroscópicas por neuroimagen en la vía nigroestriatal, ya que pacientes con pérdida microscópica de neuronas de la sustancia negra de origen

vascular, en ausencia de visualización de lesiones macroscópicas, también podrían beneficiarse de este tratamiento.

2. Perfil neuropsicológico en el PV

Estudios previos han demostrado que la demencia o el deterioro cognitivo son significativamente más frecuentes en pacientes con PV que en pacientes con EP (*Demirkiran y col., 2001; Sibon y col., 2004; Thanvi y col., 2005; Benamer y col., 2009*). Sin embargo, en la mayoría de estos estudios no se ha realizado una evaluación cognitiva usando test neuropsicológicos específicos, por lo que el perfil neuropsicológico de pacientes con PV se encuentra poco estudiado. En uno de los pocos estudios existentes (*Santangelo y col., 2010*), se evaluó un grupo de pacientes que fueron divididos en 3 subpoblaciones de acuerdo con los datos clínicos y de neuroimagen (SPECT I¹²³-FP-CIT y RM craneal): pacientes con déficit dopaminérgico (DD) y sin lesiones vasculares (EP), pacientes con DD y lesiones vasculares (PV + DD), pacientes sin DD y con lesiones vasculares (PV). En este estudio se encontró que aunque los pacientes con EP tenían un inicio más precoz de la enfermedad y una mayor duración de la misma que los otros grupos, los pacientes con lesiones vasculares (PV+DD y PV) presentaban una afectación más severa de las funciones del lóbulo frontal, evaluado a través de fluencia verbal, atención selectiva, flexibilidad cognitiva y pensamiento abstracto. Por tanto, estos datos sugieren que las lesiones vasculares pueden causar una disrupción del circuito frontoestriatal, produciendo secundariamente una disfunción ejecutiva severa. Sin embargo, estos autores no encontraron una correlación significativa entre la carga lesional vascular y las puntuaciones en los test cognitivos. Estos autores concluyen que la presencia de lesiones vasculares en sustancia

blanca, ganglios basales y cerebelo, independientemente de la denervación dopaminérgica, tienen un efecto importante en el inicio temprano y la gravedad del deterioro cognitivo. No obstante, en este trabajo solamente se llevó a cabo evaluación de funciones ejecutivas y memoria, pero no de otros dominios, por lo que el perfil de afectación neuropsicológica en el PV no se encuentra claramente definido.

Es posible que dado que el PV está relacionado con la presencia de lesiones vasculares, esta patología pueda compartir ciertas características neuropsicológicas con la demencia vascular. La mayor parte de las demencias vasculares ocurren tras un ictus sintomático, sin embargo, algunas se diagnostican tras ictus asintomáticos objetivados en neuroimagen. Independientemente de este tipo de presentación, la demencia vascular puede ser consecuencia de un infarto estratégico único o de múltiples infartos corticales o lacunares. Las localizaciones de un infarto estratégico que se asocian al desarrollo de deterioro cognitivo son hipocampo, región talámica medial, núcleo caudado y lóbulo parietal derecho. Los infartos del lóbulo parietal pueden generar inicialmente un cuadro confusional agudo que posteriormente evolucione a un trastorno cognitivo caracterizado por apatía, desorientación espacial y alteración de atención y concentración. En el caso de los infartos corticales, el patrón de déficit cognitivo variará en función de la localización del infarto. Contrariamente a lo que se esperaría, la mera presencia de múltiples infartos lacunares (estado lacunar) en imagen no implica necesariamente el desarrollo de demencia, aunque sí que es probable desarrollar cierto grado de deterioro cognitivo. En cualquier caso, aunque el espectro de deterioro cognitivo puede variar considerablemente, la apatía, la afectación de funciones ejecutivas y el enlentecimiento psicomotor suelen predominar sobre la amnesia anterógrada. En el otro lado del espectro, los infartos múltiples de la sustancia blanca subcortical, anomalía muy común en pacientes con PV, también se asocian a demencia vascular. El cuadro producido por

las lesiones de sustancia blanca subcortical es similar, tanto desde el punto de vista fisiológico como clínico, al producido en el llamado estado lacunar (*Knopman, 2004*).

Por otro lado, las características clínicas comunes entre PV y EP podrían sugerir que la disfunción cognitiva en el PV también puede compartir características clínicas con la demencia asociada a EP. La demencia asociada a EP es una complicación típicamente tardía de esta enfermedad (*Barton y col., 2012*). Aunque en las fases iniciales de la EP no es típico la presencia de deterioro cognitivo, sí que se ha visto que estos pacientes típicamente presentan sutiles déficits atencionales, ejecutivos y visuoespaciales. Diferentes estudios sobre función cognitiva en EP han encontrado una amplia variedad en el perfil de afectación de funciones. Fundamentalmente, los pacientes con demencia asociada a EP muestran afectación marcada de atención simple y compleja, de memoria y de procesamiento visuoespacial, lo que hace difícil la copia de figuras. Presentan asimismo disfunción ejecutiva grave que tiene gran impacto sobre fluencia verbal, planificación y memoria de trabajo. El lenguaje en pacientes con demencia asociada a EP está relativamente bien preservado (*Dubois y col. 2007; Possin y col., 2010; Barton y col., 2012*). Aunque la disfunción ejecutiva se describe como la afectación cognitiva dominante en estos pacientes, hay evidencia de heterogeneidad, encontrándose pacientes con un perfil preferentemente amnésico y otros con una afectación predominantemente disejecutiva o mixta (*Emre y col., 2007*).

3. Estimulación magnética transcraneal (EMT)

Como hemos visto previamente, mediante estudios clínicos y de imagen se ha podido comprobar algunas diferencias entre PV y EP. No obstante, poco se conoce acerca de las alteraciones de los circuitos y la fisiología cortical en PV y sobre si estas alteraciones se deben a efectos de las conexiones neurofisiológicas que los ganglios basales mantienen con la corteza cerebral o a una alteración más puramente cortical por acción de las lesiones vasculares acaecidos en el PV. En este sentido, la EMT representa una herramienta de investigación muy adecuada para el estudio de la fisiología de la corteza cerebral humana in vivo en sujetos sanos y en multitud de procesos patológicos con afectación del sistema nervioso central (*Pascual-Leone y col., 2008*), así como para el estudio de la conectividad entre diferentes áreas y de la plasticidad cortical y sensitivomotora. La EMT fue descrita por primera vez en 1985 (*Barker y col., 1985*) y desde entonces su uso y aplicaciones han ido en aumento como demuestra la gran cantidad de bibliografía relacionada existente.

3.1. Mecanismo de acción

La EMT se basa en el principio de inducción electromagnética descrito por Michael Faraday en 1838. Cuando aplicamos EMT, una corriente eléctrica pasa a través de una bobina de estimulación o coil situado sobre el cuero cabelludo; si ésta tiene la suficiente fuerza y adecuada duración, rápidamente se generan campos magnéticos perpendiculares al plano sobre el que fluye la corriente eléctrica primaria. Estos campos magnéticos penetran en el cuero cabelludo, cráneo y meninges, y alcanzan el cerebro con una atenuación insignificante (*Barker y col., 1999*). Una vez alcanzada la parte más superficial de la corteza cerebral, dicho campo magnético genera una corriente eléctrica

secundaria de sentido contrario a la corriente eléctrica primaria, cuyo volumen depende de la forma y tamaño de la bobina de estimulación, de la intensidad del campo magnético y de la frecuencia y la duración de los pulsos magnéticos producidos (Figura 4) (Barker y col., 1999; Tormos y col., 1999). Esta corriente eléctrica secundaria es capaz de activar las neuronas que se encuentran en el área estimulada. Si la bobina de estimulación es aplicada sobre la corteza motora, entonces es posible medir la respuesta producida por el estímulo magnético mediante la colocación de electrodos musculares de superficie de registro electromiográfico. El resultado será el registro de un potencial evocado motor (PEM) por la activación de la corteza motora correspondiente a la musculatura monitorizada y de la motoneurona del asta anterior de la médula espinal a través del tracto corticoespinal (Figura 5).

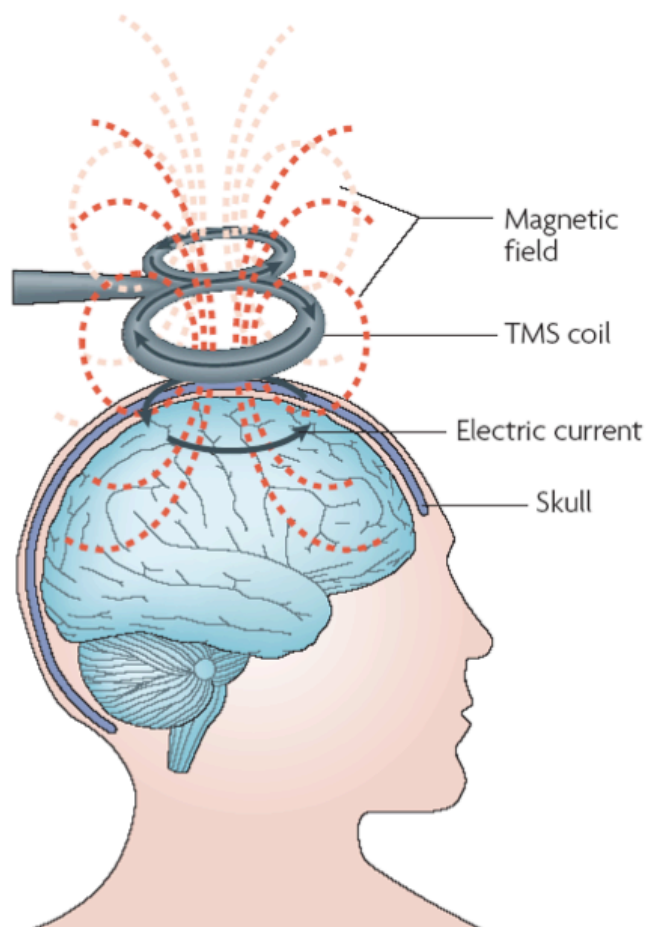


Figura 4. Esquema del mecanismo de acción de la EMT (Tomada de Ridding y Rothwell, 2007)

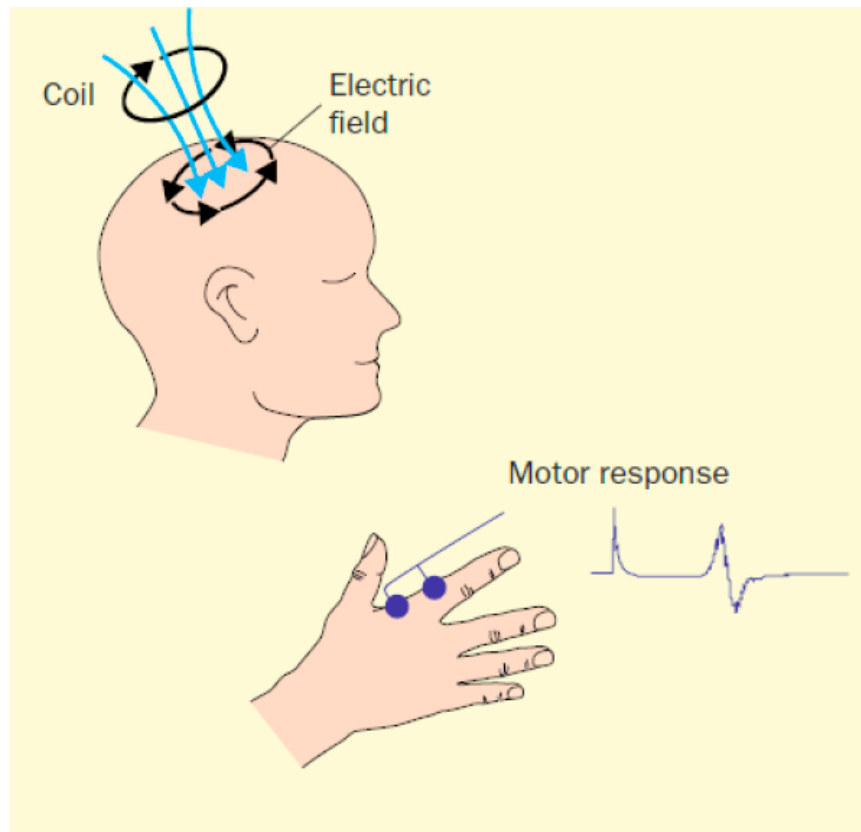


Figura 5. Esquema representando la posición del coil sobre corteza motora primaria y el PEM obtenido tras la respuesta muscular en la mano contralateral (Tomado de Kobayashi y Pascual Leone, 2003).

3.2. Parámetros de la EMT

Durante la EMT el investigador debe tener en cuenta distintos aspectos que ha de controlar y que se deben considerar a la hora de explicar las respuestas del sistema nervioso a la estimulación. Las variables más importantes son: la frecuencia de estimulación, la intensidad del campo magnético producido y la forma y orientación de la bobina de estimulación.

3.2.1. Frecuencia de estimulación

La EMT puede ser aplicada como un pulso de estimulación único (EMT simple), pares de pulsos separados por diferentes intervalos de tiempo en las mismas o diferentes áreas del cerebro (EMT con pulsos pareados) o serie de pulsos repetitivos a frecuencias variables (EMT repetitiva [EMTr]). En la EMT simple se produce un pulso de una frecuencia inferior a 1 Hz con una duración determinada. Su resolución temporal es excelente y es capaz de despolarizar neuronas de la corteza motora y producir una respuesta medible (PEM) en el músculo contralateral. En la EMT con pulsos pareados, los pulsos pueden producirse a intervalos variables en la misma o en distintas áreas del cerebro. Por último, en la EMTr se aplican trenes de pulsos con una frecuencia de hasta 50 Hz durante decenas, centenas o miles de milisegundos, por lo que se suele dividir entre EMTr de baja frecuencia y de alta frecuencia. Estos trenes de pulsos pueden modificar la excitabilidad de la corteza cerebral de la zona estimulada y de áreas distales a través de conexiones anatómicas funcionales (*Jalinous y col., 1991*). Más adelante explicaremos en detalle diferentes protocolos que se pueden realizar usando EMT simple y EMT con pulsos pareados y que serán los que hemos empleado en este estudio.

3.2.2. Intensidad del campo magnético

La intensidad de estimulación es otro parámetro importante. Los estímulos magnéticos pueden dividirse principalmente en estímulos subumbrales y estímulos supraumbrales. Esta definición es relativa a uno de los principales parámetros que podemos extraer del uso de la EMT, el umbral motor. Este umbral hace referencia a la intensidad más baja de EMT capaz de evocar un pequeño PEM en al menos 5 de 10

estímulos y generalmente se define como la intensidad necesaria para producir un PEM de más de 50 μV de amplitud en el músculo en reposo (hablaríamos de umbral motor de reposo [UMR]) o de 200 μV con el músculo diana en actividad con una contracción tónica entre el 10 y 15% de su máxima contracción (umbral motor activo [UMA]) (Rossini y col., 1994; Rothwell y col., 1999). El umbral motor es menor en la musculatura intrínseca de la mano comparada con la región proximal del brazo, extremidades inferiores o músculos del tronco (Chen y col., 2008). Esto probablemente esté relacionado con las diferencias en la fuerza de las proyecciones corticoespinales. El umbral motor representa la excitabilidad de la membrana neuronal, ya que se ha visto que puede ser incrementado por sustancias que bloquean los canales de sodio voltaje-dependientes (Ziemann y col., 1996b). El umbral motor puede reducirse con agentes que alteran la transmisión glutamatérgica no-NMDA, pero no se afecta por sustancias que alteran la transmisión gabaérgica o glutamatérgica mediada por receptores NMDA (Ziemann y col., 1998a).

3.2.3. Tipos de bobinas de estimulación o coils

Las bobinas de estimulación pueden tener diferentes morfologías y diferentes tamaños. Las bobinas más usadas son de dos tipos, con forma circular y con forma de ocho (Figuras 6A y 6B). La bobina circular produce un campo eléctrico más amplio, lo que permite la estimulación bihemisférica. Ésta se utiliza para el estudio de los tiempos de conducción motora central (Rossini y col., 1998). Estas bobinas inducen campos eléctricos menos focales pero la profundidad a la que pueden llegar estos campos es mayor (Cohen y col., 1990). Sin embargo, la bobina de estimulación en forma de ocho produce un campo eléctrico que tiene su máxima intensidad bajo la unión de los dos aros, aunque existe un campo eléctrico menor bajo el resto de la superficie de la bobina.

Por lo tanto, esta bobina produce una estimulación más focal, permitiendo entre otras cosas un cartografiado más detallado de la representación cortical (Figuras 7A y 7B) (Zimmerman y col., 1996).

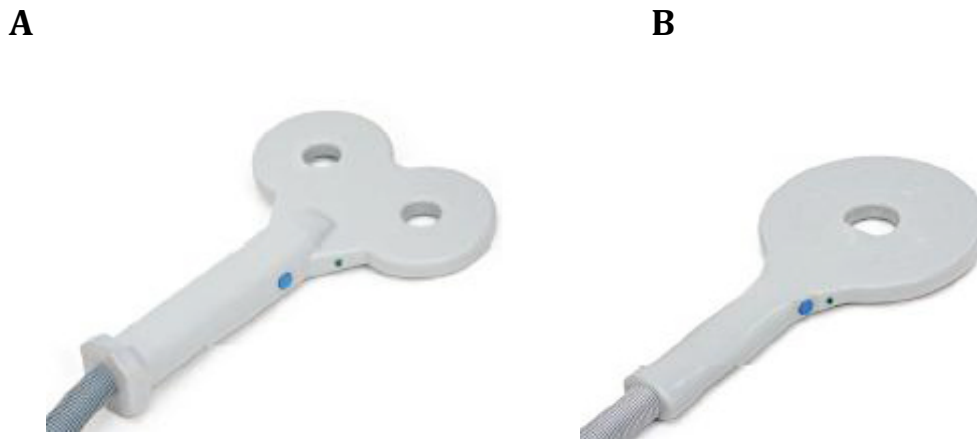


Figura 6. Bobinas de estimulación de distinta morfología: forma de figura de ocho (A) y forma circular (B).

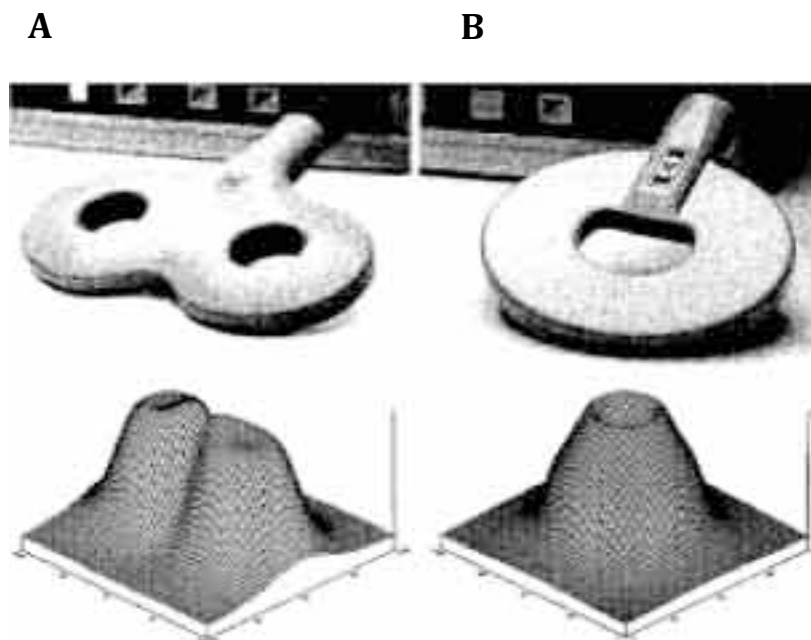


Figura 7. Campo eléctrico inducido por un coil con forma de ocho (A) y por un coil de morfología circular (B) (Tomado de Gershon y col., 2003)

Otra característica a tener en cuenta es la orientación de la bobina estimuladora con respecto al cuero cabelludo. Ésta puede influir en los elementos de la corteza que se activan por la corriente eléctrica. Por ejemplo, Day y col. (*Day y col., 1989*) demostraron que la estimulación de la corteza motora desde áreas posteriores hacia áreas anteriores a través del surco central produce una latencia de respuesta en el electromiograma dos o tres milisegundos más larga que cuando la estimulación se realiza en la otra dirección - desde áreas anteriores a posteriores.

3.3. Estudios de pulsos únicos de EMT

Mediante la aplicación de pulsos únicos es posible explorar características de excitabilidad de la corteza motora tales como el UMR o el UMA, que como se describió con anterioridad, se definen como la mínima intensidad de estimulación capaz de producir una mínima contracción del músculo explorado (*Chen, 2000*) y suponen un buen reflejo de la excitabilidad de la membrana neuronal (*Ziemann y col., 1996b*). También mediante estímulos únicos podemos estudiar características inhibitorias de la corteza motora al explorar el período de silencio (PS), definido como una pausa de la actividad voluntaria del registro electromiográfico que aparece tras el pulso único mientras se realiza una contracción tónica voluntaria (Figura 8) (*Chen y col., 2000*). La supresión de la actividad muscular se produce por una combinación de mecanismos espinales y corticales. En la médula espinal, las motoneuronas que descargan los PEM son refractarias a la activación voluntaria a través de neuronas corticoespinales descendentes durante 50-100 ms, y durante el mismo período, la contracción muscular puede también producir efectos reflejos sobre la excitabilidad medular. Dichos cambios

persisten sólo en torno a 100 ms tras el PEM, pero el PS puede ser mucho más largo particularmente con intensidades elevadas de estimulación (*Fuhr y col., 1991; Siebner y col., 2003*). El período extra de inhibición se debe a la supresión de la excitabilidad cortical, probablemente a través de la acción de potenciales inhibitorios postsinápticos de larga duración mediados por receptores GABA_B (*Siebner y col., 2003*).

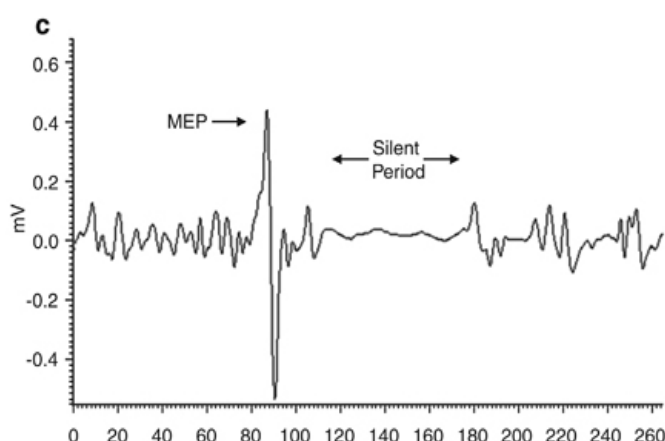


Figura 8. Representación del período de silencio (Tomado de Fitzgerald y col., 2009)

3.4. Estudios de pulsos pareados de EMT

Las interacciones de facilitación e inhibición de la corteza cerebral pueden ser estudiadas por medio de EMT utilizando la técnica de pares de pulsos, en la cual se aplica una combinación de un estímulo subumbral denominado estímulo condicionante (EC) y un estímulo supraumbral conocido como estímulo prueba o estímulo test (ET) separados por diferentes intervalos entre estímulos (IEE). En este sentido, es posible explorar interacciones de facilitación y/o inhibición dentro de la misma área motora aplicando estos dos estímulos magnéticos monofásicos a través de la misma bobina para investigar el efecto del primer estímulo (EC) sobre el segundo (ET). Dependiendo del

IEE y la intensidad del EC es posible evaluar la inhibición intracortical a intervalo corto (ICIC) (Kujirai y col. 1993), inhibición intracortical a intervalo largo (LICI) (Valls-Solé y col., 1992) y facilitación intracortical (FIC) (Kujirai y col., 1993).

3.4.1. Inhibición intracortical a intervalo corto (ICIC) y facilitación intracortical (FIC) en corteza motora primaria (M1)

Se trata de la técnica de EMT de pulsos pareados más utilizada. Para realizarla se utiliza un primer EC de intensidad subumbral (habitualmente el 80% del UMA) seguido de un segundo pulso de EMT de intensidad supraumbral (ET) (Figura 9) (Kujirai y col., 1993). Tal como se describió por Kujirai y col. (Kujirai y col., 1993), cuando el IEE se encuentra entre 1 y 5 ms se produce un efecto inhibitorio que se ve reflejado por una disminución en la amplitud del PEM (ICIC), mientras que si el IEE se encuentra entre 8 y 30 ms se produce un fenómeno de facilitación que se manifiesta por un incremento en la amplitud del PEM (FIC) (Figura 9). Los efectos inhibitorios parecen estar mediados por el receptor GABA_A, de tal forma que por ejemplo la administración de lorazepam, una sustancia que aumenta la actividad del receptor GABA_A, produce un incremento de la ICIC (Di Lazzaro y col., 2008). Los mecanismos de FIC parecen encontrarse mediados por circuitos excitatorios glutamatérgicos (Nardone y col., 2007).

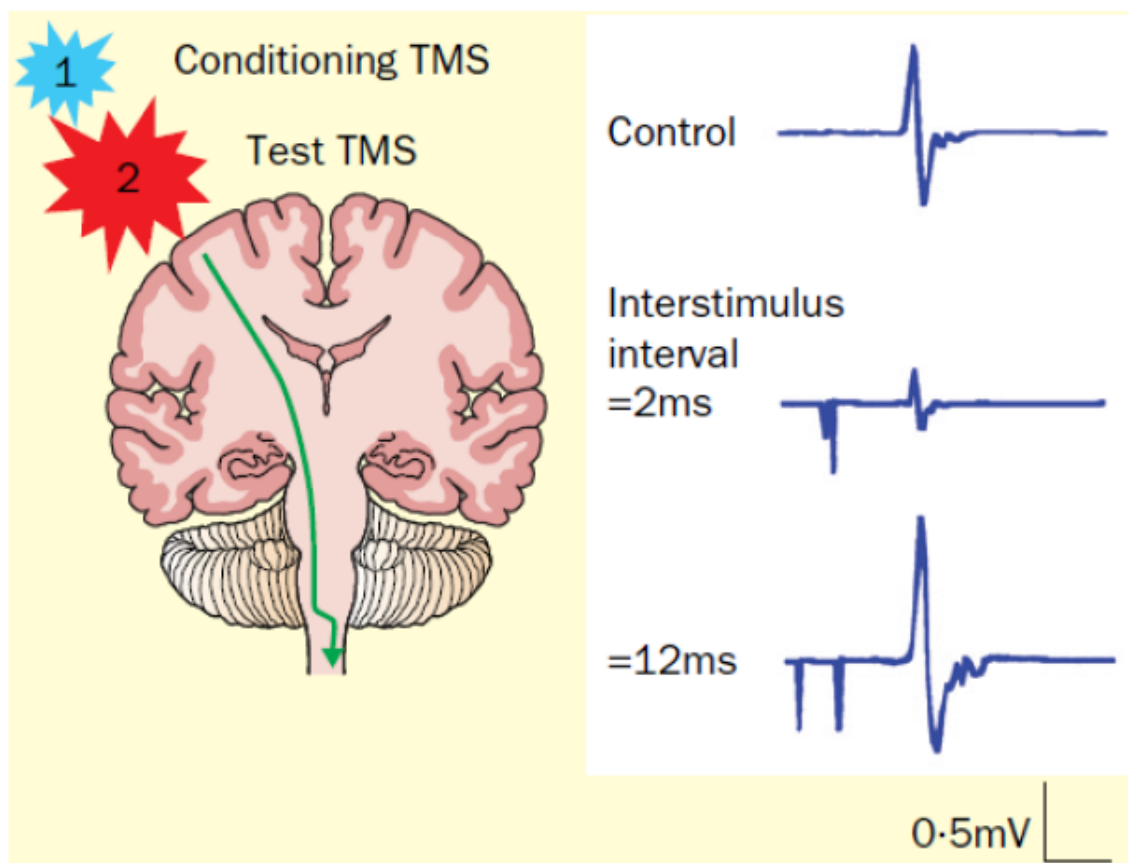


Figura 9. Representación esquemática de la inhibición intracortical a intervalo corto y facilitación intracortical (Tomado de Kobayashi y Pascual-Leone, 2003).

3.4.2 Inhibición intracortical a intervalo largo (ICIL) en M1

Se trata de una técnica muy similar a la anterior, con la diferencia de que el EC es un estímulo supraumbral (entre el 120% y el 150% del UMR) y que el IEE necesario entre ambos estímulos para observar el efecto es mayor. En este protocolo se induce una inhibición de la amplitud del PEM a IEE mayores de 100 ms (Wassermann y col., 1996). En este caso los mecanismos inhibitorios parecen encontrarse mediados por receptores GABA_B a nivel cortical (Sanger y col., 2001).

3.4.3 Inhibición aferente de latencia corta (SAI) e inhibición aferente de latencia larga (LAI)

Existen protocolos de estudio con EMT en los que se combina ésta con estimulación periférica sensitiva. En controles sanos se ha demostrado que la estimulación sensitiva periférica es capaz de inhibir la corteza motora en función del intervalo de tiempo que exista entre la aplicación del estímulo periférico y la EMT. El protocolo denominado inhibición aferente de latencia corta (abreviado internacionalmente como SAI, del inglés “*short afferent inhibition*”) ocurre con IEE de aproximadamente 20 ms y valora los circuitos inhibitorios en la corteza motora controlados por actividad colinérgica (Figura 10) (Tokimura y col., 2000). Este mismo protocolo de estudio pero con IEE de aproximadamente 200 ms, denominado inhibición aferente de latencia larga y abreviado internacionalmente como LAI (del inglés “*long afferent inhibition*”) muestra una disminución del efecto inhibitorio (Tokimura y col., 2000).

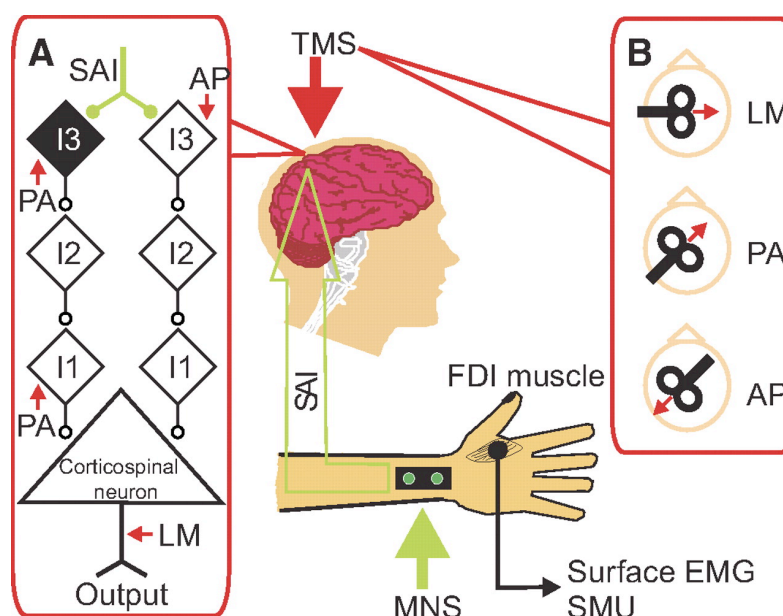


Figura 10. Representación esquemática de la inhibición aferente de latencia corta (Tomado de Ni y col., 2011).

3.5. *Protocolo de plasticidad sensitivomotora - Estimulación asociativa pareada (PAS)*

Un ejemplo de paradigma usado para estudiar la plasticidad cortical, en este caso con pulsos eléctricos y magnéticos pareados, es el estudio mediante la técnica de estimulación asociativa pareada (PAS, del inglés “*paired associative stimulation*”) (*Stefan y col., 2000*), en la que tras la aplicación de este protocolo es posible medir cambios en los parámetros de excitabilidad cortical que son asimilables a los procesos de potenciación y depresión a largo plazo en modelos animales. La estimulación asociativa pareada es capaz de producir una potenciación o facilitación duradera aunque transitoria en la corteza sensitivomotora estimulada. Para ello se emplea de forma conjunta la estimulación periférica sensitiva sobre el nervio mediano combinada con EMT a baja frecuencia, de tal manera que estímulos periféricos sobre el nervio mediano seguidos de estímulos magnéticos sobre el área M1 de la corteza cerebral contralateral separados por intervalos de tiempo prolongados (de aproximadamente 25 ms), son capaces de aumentar la excitabilidad de la corteza sensoriomotora estimulada (Figura 11). Estos cambios se producen rápidamente (en minutos), duran al menos 60 minutos y son topográficamente específicos afectando selectivamente a aquellas áreas de la corteza motora correspondientes a los músculos que inerva el nervio estimulado (*Stefan y col., 2000*). En diferentes estudios se ha demostrado que la potenciación a largo plazo inducida por este protocolo está relacionada con los receptores NMDA del glutamato y con GABA_B (*Stefan y col., 2002*).

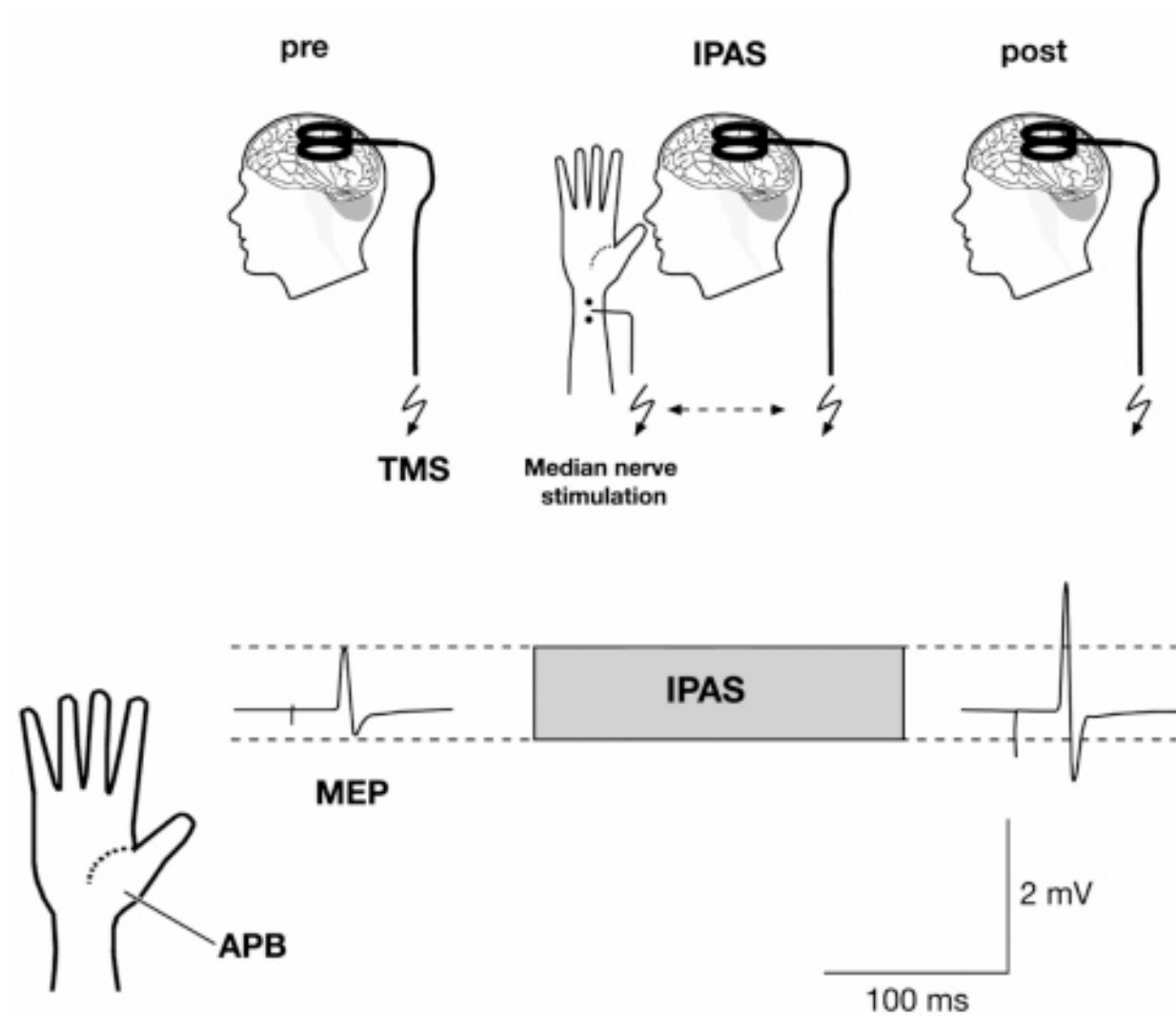


Figura 11. Representación esquemática del protocolo de estimulación asociativa pareada (Tomado de Cooke y col., 2006).

3.6. EMT en PV

Pese a los trabajos publicados previamente acerca de las características clínicas y radiológicas del PV, los mecanismos fisiopatológicos involucrados en esta enfermedad todavía no se conocen con certeza. Como hemos visto previamente, las lesiones isquémicas de sustancia blanca, los infartos estratégicos de la sustancia gris subcortical y, menos frecuentemente, infartos de grandes vasos son los factores implicados en el desarrollo del PV. Sin embargo, existen pocos estudios histopatológicos y no está claro la forma en la que estas lesiones isquémicas dan lugar a sintomatología parkinsoniana.

La EMT se ha utilizado como técnica no invasiva para el estudio de la corteza motora primaria y la vía corticoespinal en el cerebro sano y en distintas enfermedades neurológicas y psiquiátricas, tanto para explorar la fisiopatología de estas condiciones, como para evaluar la utilidad diagnóstica o como posible opción de tratamiento. Desde un punto de vista fisiopatológico, es un método útil para evaluar la implicación de diferentes sistemas de neurotransmisores, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. En el caso del PV, muy pocos estudios han llevado a cabo la aplicación de EMT para el estudio de su fisiopatología. A través de los escasos estudios existentes se sugiere que los mecanismos de ICIC se encuentran alterados en el PV de igual forma que se encuentran en la EP y que estas alteraciones no se relacionan ni son específicas de la clínica clásica de los pacientes con PV (*Marchese y col., 2000*). De igual forma, algún estudio sugiere que estos pacientes podrían presentar también alteraciones similares a las de los pacientes con EP en los mecanismos de inhibición intracortical a intervalo más largo entre estímulos (*Di Lazzaro y col., 2002*). Estas son unas de las pocas aproximaciones a la fisiopatología del PV realizadas mediante EMT. Hasta el momento no existen estudios que hayan explorado los sistemas de integración

sensitivomotora ni el estado de la plasticidad cerebral en estos pacientes. Uno de los posibles mecanismos sugeridos para explicar la fisiopatología del PV es la disrupción de la integración sensorimotora producida por las lesiones isquémicas en ganglios basales o por lesiones de sustancia blanca (*Baloh y col., 1995; Benamer y col., 1999*). En este sentido, la EMT puede contribuir ampliamente al conocimiento de dichos mecanismos de forma indirecta, ya que como hemos visto previamente en los distintos protocolos de estudio empleados están involucrados diversas vías y distintos sistemas de neurotransmisores.

Por último, tampoco existen estudios hasta la fecha que hayan evaluado la correlación existente entre las distintas alteraciones en los protocolos de EMT y el perfil de afectación neuropsicológico en pacientes con PV. Este aspecto puede resultar asimismo importante, ya que podría aportar datos acerca de las vías y los neurotransmisores implicados en el proceso de deterioro cognitivo en estos pacientes.

HIPÓTESIS

El PV es una patología en la que en la literatura se ha descrito gran variabilidad en sintomatología, respuesta a tratamiento y resultado de pruebas de neuroimagen funcional. Resulta de gran importancia conocer estas características y ser capaces de diferenciar esta enfermedad de EP, dado sus diferencias particularmente en cuanto a pronóstico y respuesta a tratamiento. Para ello se propone estudiar, en primer lugar, las manifestaciones clínicas de pacientes con PV, que pensamos que pueden ser diferentes a las de los pacientes con EP. En segundo lugar, proponemos estudiar las características del SPECT I¹²³-FP-CIT de pacientes con PV, tanto desde el punto de vista del análisis cualitativo como desde el punto de vista cuantitativo (índices de captación del radiotrazador), ya que proponemos que pueden ser diferentes con respecto a los pacientes con EP. En tercer lugar, proponemos que el PV se acompaña de deterioro cognitivo con una frecuencia elevada y que el perfil de afectación neuropsicológico puede ser más amplio que el previamente descrito.

Por otra parte, los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad todavía no se conocen con certeza y pensamos que estos pacientes pueden presentar alteraciones en diversos protocolos de EMT que valoran la integridad de los circuitos intracorticales así como una plasticidad sensitivomotora anómala. Proponemos asimismo que podría existir una correlación entre las alteraciones neurofisiológicas de estos pacientes y los cambios en sus funciones cognitivas.

OBJETIVOS

1. Objetivo general

El *objetivo general* de este trabajo es demostrar que el PV es una entidad clínica diferente a la EP y caracterizar esta patología desde el punto de vista clínico, neuropsicológico y de neuroimagen. Por otra parte, nuestro objetivo es estudiar la excitabilidad cortical mediante el empleo de EMT, sola y combinada con estimulación eléctrica en sujetos con PV, con objeto de intentar aportar mayores conocimientos para caracterizar la fisiopatología de esta enfermedad.

2. Objetivos específicos

- Estudiar manifestaciones clínicas diferenciales entre parkinsonismo vascular y enfermedad de Parkinson.
- Determinar si existe una respuesta a terapia dopaminérgica diferente entre parkinsonismo vascular y enfermedad de Parkinson.
- Estudiar características de neuroimagen estructural (tomografía computarizada o resonancia magnética) diferentes entre parkinsonismo vascular y enfermedad de Parkinson.
- Estudiar características del SPECT I¹²³-FP-CIT, tanto desde el punto de vista del análisis cualitativo como cuantitativo, diferentes entre parkinsonismo vascular y enfermedad de Parkinson.
- Estudiar la frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes con parkinsonismo vascular.
- Estudiar el perfil de alteración cognitiva en pacientes con parkinsonismo vascular.

- Determinar parámetros de estimulación magnética transcraneal tales como: umbral motor de reposo, umbral motor activo y período de silencio en el hemisferio cerebral dominante de pacientes con PV.
- Estudiar mediante estimulación magnética transcraneal la inhibición intracortical a intervalo corto y la inhibición intracortical a intervalo largo, así como la facilitación intracortical, en el hemisferio cerebral dominante en pacientes con parkinsonismo vascular.
- Evaluar mediante estimulación magnética transcraneal combinada con la estimulación sensitiva periférica posibles anomalías en inhibición aferente de latencia corta en sujetos con parkinsonismo vascular.
- Estudiar mediante estimulación magnética transcraneal los cambios producidos en la excitabilidad cortical del área sensoriomotora empleando el protocolo de estimulación sensitiva pareada en pacientes con parkinsonismo vascular.
- Estudiar la correlación de las diferentes anomalías en los anteriores protocolos de estimulación magnética transcraneal con las posibles alteraciones neuropsicológicas encontradas.

OBJECTIVES

1. General objective

The *general objective* of this study is to demonstrate that VP is a different clinical entity and to characterize this disease from a clinical, neuropsychological and neuroimaging point of view. Moreover, our aim is to study cortical excitability by using TMS, both alone and in combination with electrical stimulation in patients with VP, in order to help to clarify the pathophysiology of this disease.

2. Specific objectives

- To study differential clinical features between vascular parkinsonism and Parkinson's disease.
- To determine whether vascular parkinsonism and Parkinson's disease patients have a different response to dopaminergic treatment.
- To study differential features in structural neuroimaging (computed tomography or magnetic resonance imaging) between vascular parkinsonism and Parkinson's disease.
- To analyse SPECT ^{123}I -FP-CIT images in vascular parkinsonism and Parkinson's disease (qualitative and semi-quantitative analyses) to determine whether the degree and pattern of dopaminergic degeneration can help us to distinguish between the two diseases.
- To study the frequency of cognitive impairment in patients with vascular parkinsonism.
- To evaluate the cognitive impairment profile in patients with vascular parkinsonism.

- To determine transcranial magnetic stimulation parameters such as: resting motor threshold, active motor threshold and cortical silent period in the dominant hemisphere in patients with vascular parkinsonism.
- To study short-interval intracortical inhibition and long-interval intracortical inhibition in the dominant hemisphere in patients with vascular parkinsonism by using transcranial magnetic stimulation.
- To evaluate short-latency afferent inhibition in vascular parkinsonism patients by using transcranial magnetic stimulation combined with peripheral electrical stimulation.
- To assess possible changes in cortical excitability of the sensorimotor area using the paired associative stimulation protocol in patients with vascular parkinsonism.
- To evaluate the possible correlation between the abnormalities in the transcranial magnetic stimulation protocols and the neuropsychological profile.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Estudio de características clínicas y SPECT con I¹²³-FP-CIT en pacientes con PV y pacientes con EP.

1.1. Sujetos del estudio

En este estudio evaluamos retrospectivamente una cohorte de 106 pacientes con PV atendidos en las consultas de neurología del Hospital Universitario Virgen del Rocío desde 2006 hasta 2011. El diagnóstico de PV se realizó de acuerdo con los criterios diagnósticos propuestos por Zijlmans y col. (*Zijlmans y col., 2004*). El grupo control estuvo formado por 280 pacientes consecutivos con diagnóstico de EP procedentes igualmente de las consultas de neurología de nuestro hospital que cumplieran los criterios del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK PDSBB) (*Hughes y col., 1992*). El diagnóstico de los pacientes en nuestro estudio fue realizado en base a la información recogida de las historias clínicas, independientemente del resultado del SPECT I¹²³-FP-CIT.

1.2. Diseño del estudio

Diseñamos dos tipos de estudios: 1) Un estudio de casos y controles para comparar las características clínicas y de SPECT I¹²³-FP-CIT en ambos grupos, 2) Un estudio de series de casos para analizar características clínicas relacionadas con el patrón de SPECT o con lesiones vasculares presentes en los estudios de neuroimagen estructural en pacientes con PV.

Las características clínicas de los pacientes se obtuvieron de las historias clínicas. Esta información y los resultados del SPECT I¹²³-FP-CIT en el grupo de PV se compararon con los observados en el grupo de EP. Estos datos incluyeron sexo, edad de

inicio de los síntomas, duración de la enfermedad, síntoma de comienzo, escala de Hoehn y Yahr (*Hoehn y col., 1967*), presencia de hipertensión arterial, temblor de reposo, postural y/o mixto, inestabilidad postural, trastorno de la marcha, congelación, caídas, deterioro cognitivo, disfagia, labilidad emocional, incontinencia urinaria y respuesta al tratamiento. La definición de respuesta al tratamiento estuvo basada en la historia clínica, en función de que el neurólogo registrara una respuesta significativa y/o el paciente manifestara mejoría clínica.

Todos los pacientes con PV disponían de estudios de neuroimagen (TC o RM craneal). En los pacientes con EP estos estudios se realizaron con menos frecuencia (177 pacientes, 63,2%). El resultado de neuroimagen se dividió en: 1) normal, 2) lesiones en sustancia blanca periventricular y subcortical, 3) ictus lacunares y 4) infartos territoriales.

1.3. Neuroimagen funcional: SPECT I¹²³-FP-CIT

En el grupo de PV 80 pacientes tenían realizado SPECT I¹²³-FP-CIT, mientras que en el grupo de EP lo tenían 171 pacientes. Las imágenes se obtuvieron con una gammacámara de doble cabezal (Philips Axis) con colimadores Fanbeam. Se administraron 500 mg de perclorato potásico por vía oral, 30 minutos antes de la inyección. La adquisición de imágenes se realizó entre 3 y 4 horas tras inyección intravenosa de 185 MBq de I¹²³-FP-CIT. Se obtuvieron un total de 120 imágenes de 30 segundos en una órbita circular de 360° con matriz de 128x128 y zoom de 1,5. La reconstrucción se realizó mediante retroproyección filtrada y filtro Butterworth con posterior reorientación en relación a la línea fronto-occipital basal.

En cada grupo por separado, se analizaron las variables que podían afectar a la captación de I¹²³-FP-CIT (edad, tiempo de duración de la enfermedad, escala de Hoehn y Yahr y características clínicas) entre los pacientes que tenían realizada esta prueba y

los que no.

Las imágenes del SPECT I¹²³-FP-CIT fueron analizadas por dos médicos nucleares de nuestro hospital con experiencia en esta materia. Cada prueba fue evaluada desde un punto de vista cualitativo de acuerdo con el grado de reducción de captación del radioligando, realizándose el análisis de modo ciego con respecto al estado clínico del paciente. Los 2 médicos nucleares realizaron 2 evaluaciones de cada estudio de imagen en distintos tiempos con el fin de poder determinar la fiabilidad intra- e interobservador. Los resultados de la prueba se clasificaron en normal/patológico. Por otra parte, para la evaluación cualitativa de las imágenes se utilizaron dos tipos de escalas visuales. La primera fue una escala visual estandarizada de uso habitual (*Benamer y col., 2000*), constituida por las siguientes puntuaciones:

- a) Imagen de SPECT I¹²³-FP-CIT normal: Caracterizada por una captación simétrica normal del trazador en ambos putámenes y caudados. Las imágenes son bastante simétricas con niveles de captación aproximadamente iguales en hemisferio izquierdo y derecho.
- b) Imagen de SPECT I¹²³-FP-CIT patológica tipo 1: La captación es asimétrica con actividad en putamen normal o prácticamente normal en un hemisferio y una afectación más marcada en el hemisferio contralateral.
- c) Imagen de SPECT I¹²³-FP-CIT patológica tipo 2: La captación se encuentra significativamente reducida en putamen derecho e izquierdo. La actividad se limita a los núcleos caudados.
- d) Imagen de SPECT I¹²³-FP-CIT patológica tipo 3: La captación está prácticamente ausente en ambos núcleos putámenes y caudados en los dos hemisferios cerebrales.

La segunda escala visual utilizada fue desarrollada por los médicos nucleares de nuestro centro y estuvo constituida por las siguientes puntuaciones (Figura 12):

0. Captación normal bilateral.
1. Disminución homogénea de la captación bilateral en grado leve-moderado.
2. Defecto limitado y abrupto en cualquier región estriatal (2A) y/o disminución homogénea de la captación en un estriado (2B).
3. Hipocaptación simétrica/asimétrica, más severa en los putámenes, con gradiente de afectación rostrocaudal, con o sin defectos delimitados ó irregulares en cualquier región de los estriados.

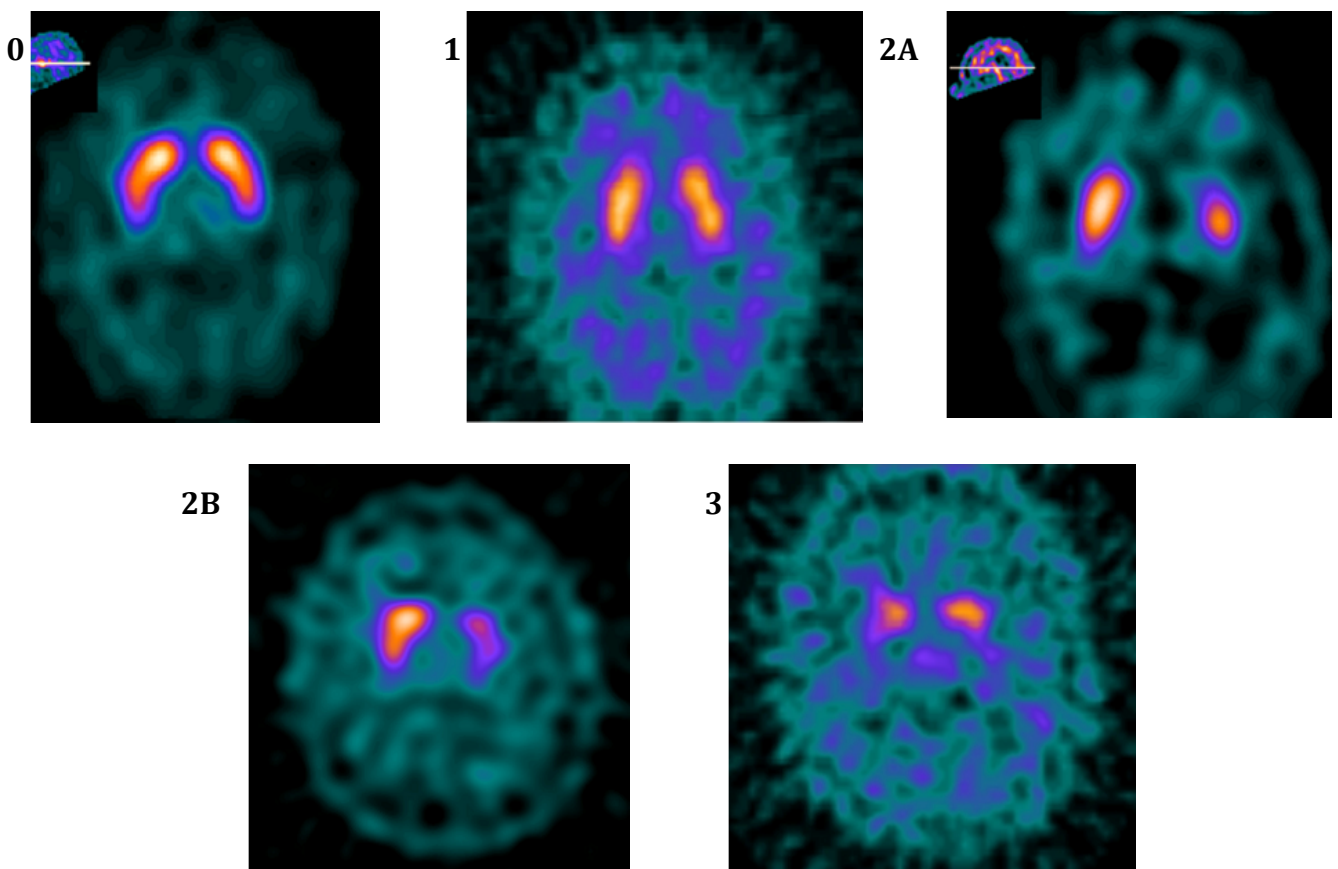


Figura 12. *Imágenes representativas de la nueva escala visual*

En cada escala visual por separado, los resultados de las 4 puntuaciones fueron agrupadas creando una nueva variable dicotómica con 2 patrones (patrón PV/patrón EP), que agrupaban por separado la mayoría de los pacientes correspondientes a cada enfermedad.

También se realizó un análisis semicuantitativo, automatizado, utilizando el software HERMES-BRASS, que incluye normalización espacial y medida de la actividad en volúmenes de interés. Se calculó el índice de captación específica de cada región del estriado, en relación con la captación de la corteza occipital, que se consideró como actividad de fondo: $[(\text{captación específica} - \text{fondo})/\text{fondo}]$. También se calcularon los cocientes putamen/caudado, así como los índices de asimetría $[(\text{estriado derecho} - \text{estriado izquierdo})/(\text{estriado derecho} + \text{estriado izquierdo})] \times 100$ (Zijlmans y col., 2007).

Se realizó asimismo un análisis de conglomerados utilizando los resultados cuantitativos del SPECT I^{123} -FP-CIT. Para este análisis se utilizaron los valores de captación de putamen más afectado, caudado ipsilateral al putamen más afecto e índice de asimetría. Al igual que hicimos con las escalas visuales, los resultados de los conglomerados fueron transformados en una nueva variable dicotómica formada por 2 patrones (patrón PV/patrón EP), que de igual forma agrupaban la mayoría de los pacientes de cada enfermedad. Finalmente se analizó la relación entre la nueva escala visual propuesta por los médicos nucleares de nuestro centro y los clusters de imagen basados en los datos cuantitativos.

Para evaluar la exactitud del SPECT I^{123} -FP-CIT (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo) en la diferenciación de PV y EP, para el análisis cualitativo usamos los patrones visuales dicotomizados (patrón PV/patrón EP), así como el resultado normal/patológico, considerando el resultado

normal del SPECT como un test positivo para diagnóstico de PV. Para el análisis cuantitativo utilizamos los patrones de conglomerados (patrón PV/patrón EP).

Para el estudio de series de casos, en los pacientes con PV se analizaron múltiples características clínicas (síntoma de inicio, hipertensión arterial, temblor, inestabilidad postural, trastorno de la marcha, congelación, caídas, deterioro cognitivo y respuesta al tratamiento) buscando una asociación con los patrones de SPECT I¹²³-FP-CIT. Se compararon todas estas características clínicas con el resultado cualitativo dicotómico (normal/patológico), los patrones de escala visual y los patrones de conglomerados. Además, analizamos la relación entre los resultados del SPECT I¹²³-FP-CIT y las lesiones vasculares en los estudios de neuroimagen estructural, así como entre las características clínicas y resultados de estos estudios de neuroimagen estructural.

1.4. Análisis estadístico

Para determinar la relación existente entre las variables cualitativas se utilizó el chi-cuadrado de Mantel-Haenszel (χ_{MH}). Para cada una de las variables cualitativas se determinó la odds ratio (OR) y el intervalo de confianza al 95% (IC). Para analizar el tipo de temblor (reposo/postural/mixto) también utilizamos una chi-cuadrado de Mantel-Haenszel (χ_{MH}), comparando cada tipo de temblor por separado con los pacientes que no presentaban esta característica clínica. Se aplicó una regresión logística binaria para ajustar cada variable clínica por edad y sexo en ambos grupos. Para analizar la diferencia en la gravedad de la enfermedad (escala de Hoehn y Yahr) se utilizó la U de Mann-Whitney. Los datos fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS versión 18.0. Un valor de $P < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Para la evaluación cualitativa del SPECT I¹²³-FP-CIT se realizó análisis de concordancia interobservador e intraobservador (coeficiente Kappa de Cohen). Los

datos cuantitativos se analizaron con una *t* de Student. Un valor de $P < 0,05$ fue también considerado estadísticamente significativo.

El análisis de conglomerado se realizó utilizando el algoritmo de conglomerado de bietápico incluido en el programa SPSS. La distancia euclídea se utilizó como medida de disimilitud. Para determinar la correlación entre los conglomerados de imagen y el diagnóstico se aplicó una prueba chi-cuadrado de tendencia lineal (χ^2_{lineal}).

La exactitud del SPECT I^{123} -FP-CIT para diferenciar PV y EP fue determinada mediante sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo calculados tanto para los análisis cualitativos como semicuantitativos.

2. Estudio de deterioro cognitivo y patrón de afectación neuropsicológica en pacientes con PV.

2.1. Sujetos del estudio

Evaluamos prospectivamente un total de 40 sujetos en seguimiento en nuestro centro con similar edad y sexo (12 PV, 15 EP y 13 controles). El diagnóstico de PV se realizó usando los criterios diagnósticos propuestos por Zijlmans y col. (*Zijlmans y col., 2004*). Del mismo modo, todos los sujetos con EP cumplían con los criterios del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK PDSBB) (*Hughes y col., 1992*). El grupo control estuvo constituido por amigos, familiares no consanguíneos y cónyuges de los pacientes. Todos los controles presentaban funciones cognitivas intactas, tal como lo demuestra los resultados de los test neuropsicológicos expuestos en la sección de resultados.

2.2. Evaluación clínica y neurológica

A todos los pacientes se les indicó que tomaran su medicación habitual el día de la visita, de manera que pudieran ser evaluados en situación de “on”. En el momento de inclusión en el estudio, recogimos detalles clínicos y demográficos, incluyendo edad, sexo, edad de inicio de síntomas y duración de la enfermedad. El riesgo cardiovascular se evaluó como una puntuación calculada como la suma de los tres factores analizados (hipertensión, diabetes mellitus e hiperlipidemia). En los pacientes en tratamiento, se recogió la dosis equivalente de levodopa administrada.

Todos los pacientes fueron sometidos a una exploración neurológica empleando la parte motora de la Escala unificada para la evaluación de la EP (sección III-UPDRS) (*Fahn y col., 1987*), la escala de Hoehn y Yahr (*Hoehn y col., 1967*) y la presencia o ausencia de signos piramidales. También utilizamos la prueba de la marcha en tándem

propuesta por Abdo y col. (*Abdo y col., 2006*), en la que se pide al paciente que dé 10 pasos consecutivos en tándem a lo largo de una línea recta, asignando las siguientes puntuaciones: 0: sin pasos laterales; 1: un solo paso lateral; 2: múltiples pasos laterales; 3: incapaz de dar 4 pasos seguidos. También incluimos en la evaluación un cuestionario de síntomas no motores (NMSQ) (*Chaudhuri y col., 2006*).

2.3. Evaluación neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica estuvo compuesta por las siguientes escalas: la escala de demencia de Mattis (MDRS) (*Mattis 1976; Llebaria y col., 2008*), los subitems “control inhibitorio” e “interferencia” de la batería de evaluación frontal (FAB) (*Dubois y col., 2000*), las listas de palabras I y II de la escala de memoria de Wechsler - tercera edición (WMS-III) (*Weschler, 2004*), la prueba del reloj (*Cacho y col., 1999; Shulman y col., 2000*) y la versión corta del test de denominación de Boston (15 ítems) (*Kent y col., 2002*). También incluimos la evaluación de la fluidez verbal, compuesta por la fluidez fonológica (letra P) extraída de la FAB y la fluidez semántica (compras) extraído del dominio “Iniciación / Perseveración” de la MDRS (Tabla 1).

2.4. Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado con el software SPSS versión 20.0 para Windows. Los datos cualitativos fueron analizados mediante la prueba chi-cuadrado (χ^2). Para las variables cuantitativas, el análisis se realizó mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. El test de Mann-Whitney se utilizó posteriormente para las comparaciones por parejas (análisis post-hoc) y los valores de *P* se ajustaron con la corrección de Bonferroni. El test de Mann-Whitney se empleó asimismo para realizar comparaciones entre variables aplicables sólo a los dos grupos de pacientes (EP vs. PV). Posteriormente, realizamos un análisis multivariante por regresión lineal usando el

resultado de cada prueba cognitiva como variable dependiente, el diagnóstico como factor y la edad y la duración de la enfermedad como covariables. El nivel de significación se fijó en $P < 0,05$.

Tabla 1. Lista de los test neuropsicológicos utilizados

Dominio Cognitivo	Test Neuropsicológico
<i>Eficiencia global</i>	Escala de Demencia de Mattis (MDRS)
	Go-No-Go “interferencia”
	Go-No-Go “control inhibitorio”
<i>Función ejecutiva</i>	Fluencia verbal: Fluidez fonológica / semántica
	Prueba del reloj (dibujo espontáneo)
	Lista de palabras I – recuerdo inmediato
<i>Memoria verbal</i>	Lista de palabras II - recuerdo diferido
	Lista de palabras II - reconocimiento
<i>Lenguaje</i>	Test de denominación de Boston (15 items)
<i>Función visuoespacial</i>	Prueba del reloj (copia)

3. Estudio de la fisiopatología del PV mediante EMT y su correlación con las alteraciones neuropsicológicas.

3.1. Sujetos del estudio

Se incluyeron en este estudio 11 pacientes con diagnóstico de PV de acuerdo con los criterios diagnósticos propuestos por Zijlmans y col. (*Zijlmans y col., 2004*) (9 hombres y 2 mujeres, edad media $75,7 \pm 4,73$ años). Los pacientes fueron seleccionados desde las consultas de neurología del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla. Como grupo control incluimos 13 sujetos sanos (10 hombres y 3 mujeres, edad media $72,3 \pm 4,53$ años). El grupo control estuvo constituido por amigos, familiares no consanguíneos y cónyuges de los pacientes. Los grupos no presentaban diferencias significativas en edad o sexo ($P > 0,086$). En el momento de inclusión en el estudio se recogieron datos clínicos, incluyendo la edad de inicio de los síntomas y la duración de la enfermedad. En los pacientes en tratamiento, se calculó la dosis equivalente diaria de levodopa. Todos los pacientes fueron evaluados empleando la UPDRS - sección III (*Fahn y col., 1987*) y la escala de Hoehn y Yahr (*Hoehn y col., 1967*), ambas en situación “on” y “off”. Estos datos se encuentran recogidos en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos demográficos y clínicos de los pacientes con PV

Caso	Sexo	Edad	Duración enfermedad	UPDRS-III “on”/“off”	Hoehn y Yahr “on”/“off”	Medicación (sí/no)	Dosis equivalente levodopa (mg/día)
1	Mujer	82	6	24 / 37	2 / 4	Sí	750
2	Varón	72	9	- / 46	- / 4	No	-
3	Varón	79	2	- / 13	- / 2.5	No	-
4	Varón	69	1	24 / 39	2 / 2.5	Sí	300
5	Varón	78	8	34 / 37	5 / 5	Sí	843
6	Mujer	75	3	33 / 30	2.5 / 3	Sí	250
7	Varón	83	3	26 / 36	3 / 3	Sí	300
8	Varón	78	4	- / 18	- / 3	No	-
9	Varón	69	2	20 / 23	2.5 / 2.5	Sí	300
10	Varón	74	4	- / 19	- / 2.5	No	-
11	Varón	74	5	- / 29	- / 3	No	-

3.2. Registro electromiográfico

El registro electromiográfico (EMG) se realizó en los músculos abductor corto del pulgar (APB) y el primer interóseo dorsal (PID) del lado contralateral a la corteza motora estimulada con electrodos de superficie de Ag-AgCl. Las señales de EMG fueron amplificadas (1000x) y filtradas con un filtro paso banda (ancho de banda de 20 Hz a 2 kHz) con un amplificador Digitimer D360 (Digitimer, Reino Unido), adquirido a una velocidad de muestreo de 5 kHz a través de una interfaz de laboratorio CED 1401 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Reino Unido) y almacenadas en un PC. Los resultados del EMG fueron analizados utilizando scripts personalizados con el software SIGNAL v.4.00.

3.3. Procedimiento de EMT

En primer lugar, a los pacientes en tratamiento dopaminérgico se les indicó suspender la medicación el día previo al estudio, de forma que pudieran ser evaluados en situación "off". El estudio se realizó en hemisferio cerebral izquierdo en todos los pacientes y controles. Los protocolos específicos en PID incluyeron ICIC, FIC, ICIL y PS. Los protocolos sobre APB y PID incluyeron SAI y PAS. ICIC, ICIL, PS y SAI se evaluaron en todas los sujetos, PAS en todos los pacientes con PV y en 12 de los 13 sujetos sanos, y los PESS se registraron en 7 pacientes con PV y en 11 sujetos sanos.

➤ PAS

La plasticidad sensitivomotora se evaluó mediante la aplicación de un protocolo de PAS. Para este protocolo se dieron 240 pares de estímulos a 0,25 Hz, utilizando EMT en el área de APB de la corteza motora izquierda, precedido por un estímulo eléctrico en nervio mediano contralateral en la muñeca con un intervalo fijo entre estímulos de 25 ms. La estimulación eléctrica se aplicó a través de un electrodo bipolar, con el cátodo posicionado proximalmente. El ancho de pulso fue de 200µs. La intensidad del estímulo eléctrico sobre nervio mediano se fijó en tres veces el umbral sensitivo, mientras que la intensidad de EMT se ajustó para obtener una amplitud del PEM de 1 mV.

La evaluación de los efectos facilitadores de este protocolo incluyó registro del UMR de APB y el registro de bloques de 20 PEMs simples antes y 3 veces tras el protocolo PAS: inmediatamente después (t0), a los 10 minutos (t10) y a los 20 minutos (t20) después del protocolo. Para estudiar la selectividad del PAS sobre músculos inervados por el nervio mediano, también se monitorizó con EMG el músculo PID y su PEM fue también analizado.

➤ **Potenciales evocados somatosensoriales (PESS)**

La latencia de respuesta de los PESS fueron analizados para verificar la ausencia de retraso en la llegada del estímulo sensorial periférico a la corteza somatosensorial primaria izquierda. La onda N20 se registró desde el nervio mediano derecho, con el electrodo de referencia en Cz y el electrodo activo 2 cm por detrás de C3 (Sistema Internacional 10-20). Un total de 200 respuestas fueron promediadas dos veces y se superpusieron para identificar la latencia del pico N20.

➤ **SAI**

Para la realización de este protocolo se utilizó como músculo diana el APB contralateral. Los EC fueron pulsos individuales de estimulación eléctrica aplicada a través de electrodos bipolares en el nervio mediano derecho a nivel de la muñeca. La intensidad del estímulo del nervio mediano se estableció como tres veces el umbral sensitivo, mientras que la intensidad del estímulo magnético se ajustó para producir un PEM con una amplitud de 1 mV. El protocolo se evaluó a intervalos entre el estímulo eléctrico y el estímulo magnético de 18, 20 y 22 mseg. Se grabaron 10 PEMs para cada intervalo, así como para el ET solo (no acompañado de estimulación eléctrica). La presentación de los ET y los EC se entremezclaron de forma aleatoria dentro del bloque experimental. Para estudiar la selectividad del SAI sobre músculos inervados por el nervio mediano, también se monitorizó con EMG el músculo PID y su PEM fue también analizado.

➤ **ICIC / FIC**

La ICIC y FIC se evaluaron sobre el PID contralateral como músculo diana, utilizando un estímulo subumbral (EC) para condicionar la respuesta motora de un

estímulo supraumbral (ET) posterior, dependiendo del intervalo de tiempo entre ambos estímulos. La intensidad del EC se fijó en el 80% del UMA del PID contralateral. La intensidad del ET se ajustó para producir un PEM con una amplitud de aproximadamente 1mV. ICIC y FIC fueron evaluados en el mismo bloque experimental. La ICIC se evaluó a intervalos entre el EC y el ET de 2 y 3 ms y la FIC a IEE de 10 y 12 ms para un total de 5 condiciones diferentes (incluyendo la condición test). Para cada condición se grabaron 10 estímulos. La presentación de los ET y los EC se entremezclaron de forma aleatoria dentro del bloque experimental.

➤ **ICIL**

De forma similar al protocolo anterior, la ICIL se evaluó sobre el PID contralateral como músculo diana. La intensidad del EC se fijó en un 120% del UMR del PID contralateral. La intensidad del ET se ajustó para producir un PEM con una amplitud de aproximadamente 1mV. La ICIL se evaluó a intervalos entre el EC y el ET de 100, 150 y 200 ms para un total de 4 condiciones diferentes (incluyendo la condición test). Para cada condición se grabaron 10 estímulos. La presentación de los ET y los EC se entremezclaron de forma aleatoria dentro del bloque experimental.

➤ **PS**

Para la evaluación del PS se aplicaron 15 pulsos de EMT a una intensidad del 120% del UMR del PID contralateral, mientras el paciente realizaba una contracción muscular constante de aproximadamente un 20% de su contracción voluntaria máxima. El PS se midió desde el inicio del PEM resultante a la reaparición de la actividad electromiográfica sostenida.

3.4. Evaluación neuropsicológica

Todos los sujetos fueron sometidos a una evaluación neuropsicológica con pruebas adaptadas a la población española para explorar diferentes dominios cognitivos, tal como se realizó en el estudio previo, incluyendo la eficiencia global, función ejecutiva, memoria verbal, lenguaje y función visuoespacial. Las pruebas específicas realizadas son las mismas que las expuestas previamente en el estudio 2 de esta sección (Tabla 1).

3.5. Análisis estadístico

El análisis se realizó con el software SPSS versión 20.0 para Windows. La plasticidad inducida por el protocolo PAS se analizó en APB y PID utilizando un ANOVA de medidas repetidas, con "tiempo" y "músculo" como factores intrasujetos y "grupo" como factor intersujetos. Los efectos inducidos por el PAS en el UMR fueron evaluados con un ANOVA de medidas repetidas de dos vías. Para explorar los efectos intragrupo, realizamos aparte un ANOVA de dos factores para cada grupo, con "tiempo" y "músculo" como factores intrasujetos. Los efectos significativos y las interacciones en el ANOVA se siguieron de un análisis post hoc con una t de Student. Un valor de $P < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. Para analizar las diferencias con respecto a SAI, ICIC e ICIL también usamos un ANOVA con "grupo" como factor intersujetos y "tiempo" como factor intrasujeto, seguido asimismo de un análisis post hoc con t de Student en los casos con resultado significativo. El resultado del PS y de la latencia de la onda N20 se evaluaron con una t de Student.

Los resultados de las diferentes pruebas neuropsicológicas se compararon primero entre los dos grupos con una t de Student. Los tests neuropsicológicos

significativamente alterados en PV se incluyeron en un análisis de correlación junto con los hallazgos de EMT alterados de forma estadísticamente significativa en este mismo grupo. En este análisis la amplitud del PEM condicionado se expresó como porcentaje del PEM generado con el estímulo test (aproximadamente 1mV). Para los hallazgos significativos en ICIC, FIC, ICIL y SAI, el resultado de los diferentes IEE se promedió para obtener un valor medio único por protocolo. En el protocolo PAS seleccionamos el tiempo después del PAS con el mayor tamaño de efecto. Para este análisis se utilizó la prueba de correlación de Spearman. Posteriormente realizamos un análisis de regresión lineal múltiple utilizando las medidas neuropsicológicas como variables independientes y los resultados de EMT como variables dependientes, ajustando por edad y UPDRS-III. Todos los datos se expresan como medias \pm desviaciones estándar (DE). Un valor de $P < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

SUMMARY OF MATERIAL AND METHODS

1. Study of clinical features and ^{123}I -FP-CIT SPECT imaging in VP and PD.

1.1. Subjects

We retrospectively evaluated a cohort of 106 patients with VP who were seen at our centre from 2006 to 2011. The diagnosis of VP was made according to the diagnostic criteria proposed by Zijlmans et al. (*Zijlmans et al., 2004*). Control group was constituted by 280 consecutive PD patients seen in our clinics that fulfilled the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria (*Hughes et al., 1992*).

1.2. Study design

We designed two types of studies: 1) A case-control study to compare clinical features and the characteristics of ^{123}I -FP-CIT SPECT imaging in both groups; 2) A case series study to search for clinical features related to the ^{123}I -FP-CIT SPECT pattern or to vascular lesions in neuroimaging studies among patients with VP.

The clinical information in the VP group was compared to that observed in the PD group. These data included patients' sex, age at onset of symptoms, duration of the disease, symptom at onset, Hoehn and Yahr scale, presence of arterial hypertension, rest, postural and/or mixed tremor, impaired postural reflexes, gait disturbances, freezing, falls, cognitive impairment, dysphagia, emotional lability, urinary incontinence and response to treatment.

Neuroimaging studies (CT or MRI) had been performed in all 106 patients with VP. These studies had been performed less frequently in PD patients, with a total of 177

out of the 280 patients (63.2%). The neuroimaging result was divided into: 1) normal, 2) periventricular and deep subcortical white matter lesions, 3) lacunar strokes and 4) territorial infarction.

1.3. ^{123}I -FP-CIT SPECT

In VP group 80 patients and 171 patients in the PD group underwent a brain ^{123}I -FP-CIT SPECT. The ^{123}I -FP-CIT SPECT images were analysed by two experienced nuclear-medicine specialists, who were blinded to the patient's clinical status and who evaluated each DAT scan based on a qualitative analysis according to the degree of reduction in radioligand uptake. The image results were classified as normal/abnormal. Furthermore, for visual assessment of the images we used two types of scoring systems. The first one was a commonly used standardized visual system (*Benamer et al., 2000*). The second one was the following visual score system which was developed by our nuclear medicine physicians (Figure 1):

0. Bilateral normal uptake.
1. Mild or moderate homogeneous and bilateral decreased striatal uptake.
2. Focal deficit of tracer accumulation on any striatal region (2A) or homogeneous unilateral striatal diminished uptake (2B).
3. Symmetric or asymmetric striatal reduced uptake, more pronounced in putamen than in caudate, showing a rostrocaudal gradient, with or without other irregular associated defects.

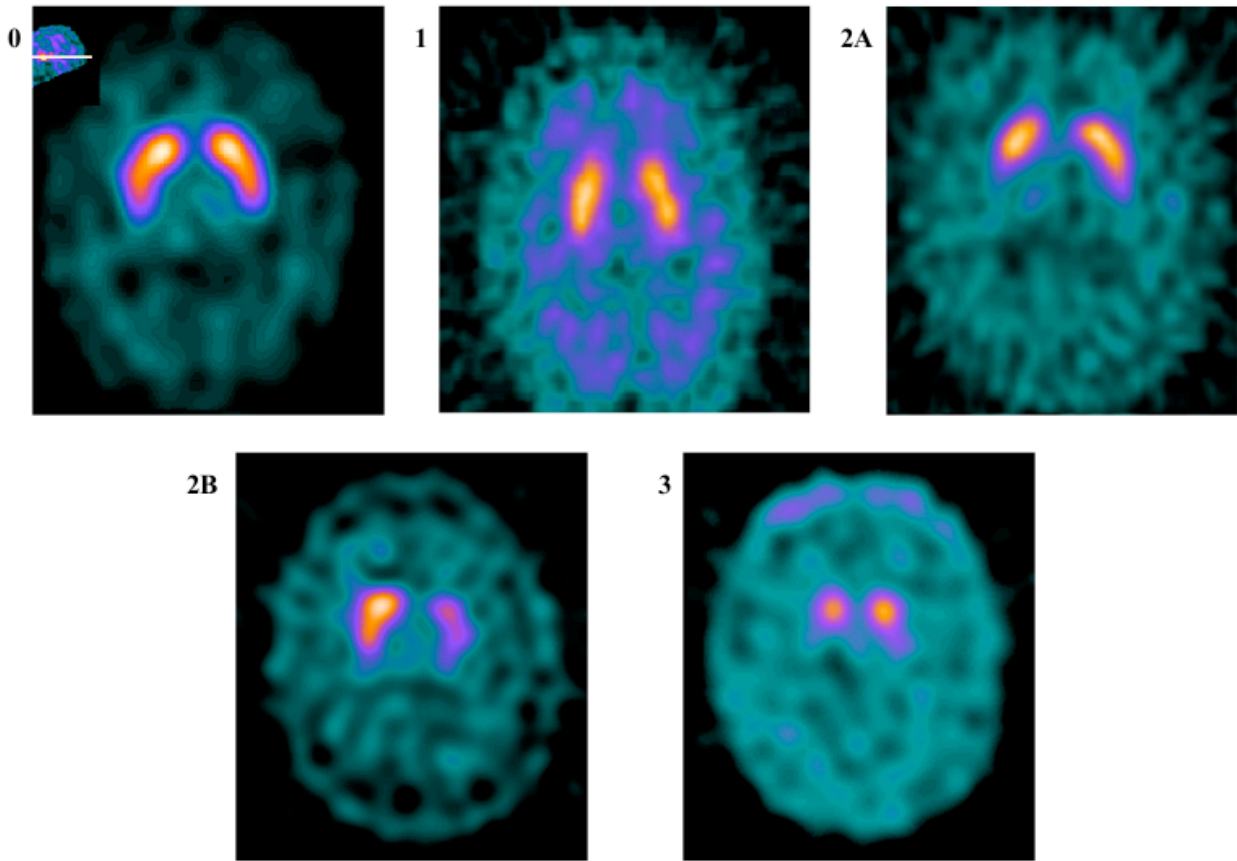


Figure 1. New visual score system

Visual scores results were categorised into 2 patterns (VP pattern/PD pattern), which separately grouped the majority of patients corresponding to each disease.

In addition, an automated semi-quantitative analysis was performed to evaluate specific/non-specific ^{123}I -FP-CIT uptake ratios. We performed cluster analyses using the quantitative results provided by ^{123}I -FP-CIT SPECT. For this analysis we used the values of the most affected putamen, the caudate ipsilateral to the most affected putamen and the asymmetry index. Similarly to visual score, the imaging cluster results were used to create a new dichotomous variable consisting of 2 patterns (VP pattern/PD pattern), which also grouped the majority of patients of each type.

To evaluate accuracy, for qualitative analyses we used the dichotomous visual score patterns (VP pattern/PD pattern) as well as the normal/abnormal result,

considering normal SPECT images as a positive test to diagnose VP. For quantitative analyses we used the established dichotomous imaging cluster patterns (VP pattern/PD pattern).

For the case series study, among patients with VP we analysed several clinical features (symptom at onset, arterial hypertension, tremor, impaired postural reflexes, gait disturbances, freezing, falls, cognitive impairment and response to treatment) searching for an association with the ^{123}I -FP-CIT SPECT pattern. We compared all these clinical features with dichotomous qualitative analyses (normal/abnormal), visual scores patterns (VP pattern/PD pattern) and imaging cluster patterns (VP pattern/PD pattern). Furthermore, we looked for an association between these ^{123}I -FP-CIT SPECT patterns and vascular lesions in neuroimaging studies, as well as between clinical features and result of structural neuroimaging studies.

2. Study of cognitive impairment and neuropsychological profile in VP.

2.1. Subjects

We prospectively evaluated a total of 40 subjects seen at our center with similar age and sex distribution (12 VP, 15 PD and 13 HC). The diagnosis of VP was made according to the diagnostic criteria proposed by Zijlmans et al. (*Zijlmans et al., 2004*). Likewise, all PD subjects complied with the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria (*Hughes et al., 1992*). HC were recruited from non-blood relatives, friends and spouses of patients. Patients were encouraged to take their regularly scheduled medications during the study visit so that they would be evaluated during the 'on' state.

2.2. Clinical, neurological and neuropsychological evaluation

At the time of inclusion, **clinical and demographic details**, namely age, sex, age at onset of symptoms and disease duration were collected. The cardiovascular risk was assessed as a score calculated as the sum of the three analyzed factors (hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia). In patients on treatment, total L-dopa equivalent daily dose was recorded.

All patients underwent a **neurological examination** by means of the motor subsection of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS - section III) (*Fahn et al., 1987*), the Hoehn and Yahr scale (*Hoehn et al., 1967*) and the presence or absence of pyramidal signs. We also applied the tandem gait test as proposed by Abdo et al. (*Abdo et al., 2006*), in which patients were instructed to take 10 consecutive tandem steps along a straight line without walking aids. Performance was scored as follows: score 0, no side steps; score 1, single side step; score 2, multiple side steps; score 3,

unable to take 4 consecutive steps. The neurological examination also included the Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQ) (*Chaudhuri et al., 2006*).

The **neuropsychological evaluation** was composed by the Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) (*Mattis 1976; Llebaria et al., 2008*), the inhibitory control and interference subitems of the Frontal Assessment Battery (FAB) (*Dubois et al., 2000*), the Word Lists I and II from the Wechsler Memory Scale–Third Edition (WMS-III) (*Wechsler, 2004*), the Clock Drawing Test (*Cacho et al., 1999; Shulman et al., 2000*) and the short form of the Boston Naming Test (15 items) (*Kent y col., 2002*). We also included Verbal Fluency which was composed of the Letter Fluency (P) obtained from the Lexical Fluency subitem of the FAB and Semantic Fluency (buying) obtained from the Initiation/Perseveration domain of the MDRS.

3. Study of the pathophysiology of VP using TMS and its correlation with neuropsychological profile.

3.1. Subjects

We included in this study 11 patients diagnosed with VP according to the diagnostic criteria proposed by Zijlmans et al. (*Zijlmans et al., 2004*) (9 men, 2 women, mean age 75.7 ± 4.73 years). Patients were recruited from the Neurology clinics at Virgen del Rocio Hospital in Seville. We also included a group of 13 healthy subjects with similar age and sex distribution (10 men, 3 women, mean age 72.3 ± 4.53 years). Healthy controls were recruited from non-blood relatives, friends and spouses of patients.

3.2. TMS procedure

Patients on dopaminergic treatment were advised to discontinue their medication the day before the TMS study ('off' state assessment).

Patients and controls were tested in the left hemisphere. FDI targeted protocols included SICI, ICF, LICI and CSP. APB plus FDI targeted protocols included SAI and a PAS protocol. The N20 wave latency of somatosensory evoked potentials (SEPs) response was recorded from the right median nerve and analysed to verify the absence of delays in the arrival of the peripheral sensory stimulus to the left primary somatosensory cortex. SICI, LICI, CSP and SAI were measured in all subjects, PAS was measured in all VP patients and in 12 of the 13 healthy subjects, N20 was recorded in 7 VP patients and 11 healthy subjects.

For the **PAS protocol**, 240 pairs of stimuli were given at 0.25Hz, using TMS of the APB area of the left motor cortex preceded by electrical stimulation of the

contralateral median nerve at the wrist at a fixed ISI of 25ms. The intensity of the median nerve stimulus was set at three times the perceptual threshold, while TMS intensity was adjusted to elicit an MEP amplitude of 1mV. The facilitatory effects of the PAS protocol included the evaluation of APB RMT and the recording of blocks of 20 single MEPs before and three times after PAS protocol: immediately after (t0), 10 min (t10) and 20 min (t20) after the protocol. To probe selectivity of PAS protocol over median nerve innervated muscles, FDI muscle was also monitored with EMG and its MEP was recorded.

SAI was assessed for the contralateral APB as the target muscle. CS were single pulses of electrical stimulation applied to the median nerve with an intensity of three times the perceptual threshold. The intensity of the TS was adjusted to evoke an MEP amplitude of 1mV. SAI was evaluated at rest at ISIs of 18, 20 and 22 between the electrical stimulus and the TMS stimulus. Ten MEP were collected for each ISI and for the test stimulus alone. To assess selectivity of the SAI protocol over median nerve innervated muscles, FDI muscle was also monitored with EMG and its MEP was recorded.

SICI and **ICF** were assessed over the contralateral FDI as target muscle. The intensity of the CS was set at 80% of AMT of the contralateral FDI. The intensity of the TS was adjusted to evoke an MEP amplitude of 1mV. SICI and ICF were assessed in the same experimental block. SICI was assessed at ISIs between the CS and the TS of 2 and 3ms and ICF at ISIs of 10 and 12ms for a total of 5 different conditions (including the test condition).

LICI was assessed over the contralateral FDI. For assessment of LICI, the intensity of the CS was 120% of the RMT of the contralateral FDI. The intensity of the TS was adjusted to evoke an MEP amplitude of 1mV. LICI was assessed at ISIs

between the CS and the TS of 100, 150 and 200ms for a total of 4 different conditions (including the test condition).

For assessment of **CSP**, 15 single TMS pulses were applied at an intensity of 120% of the RMT of the contralateral FDI, while patients provided a constant muscle contraction of 20% of their maximum voluntary contraction, assisted by visual feedback. CSP was measured from the onset of the resulting MEP to the re-emergence of sustained EMG activity.

3.3. Neuropsychological assessment

All subjects underwent a neuropsychological assessment with tests adapted for the Spanish population to explore different cognitive domains, including global efficiency, executive functions, verbal memory, language and visuospatial function. Detailed tests performed for the neuropsychological assessment were the MDRS, the inhibitory control and interference sub-items of the FAB, Word Lists I and II from the WMS-III, the Clock Drawing Test and the short form of the Boston Naming Test (15 items). We also included Verbal Fluency, which was composed of Letter Fluency (P) obtained from the Lexical Fluency sub-item of the FAB and Semantic Fluency (buying) obtained from the Initiation/Perseveration domain of the MDRS. For this assessment, patients were evaluated during the ‘on’ state to obtain their best performance.

3.4. Data analysis

PAS-induced plasticity was analysed in APB and FDI muscles using repeated measures ANOVA, using ‘time’ and ‘muscle’ as within-subject factors and ‘group’ as between-subject factor. PAS-induced effects on RMT were assessed in separate two-way repeated measures ANOVA. Mauchley’s test assessed sphericity and Greenhouse-Geisser correction was used for non-spherical data. To explore within-group effects, we

computed separate two-factorial ANOVAs for each group, with ‘time’ and ‘muscle’ as within-subject factors. Significant main effects and interactions in ANOVA were followed by a post hoc paired *t*-test analysis. A *P*-value of <0.05 was considered to be statistically significant. To explore differences regarding SAI, SICI and LICI we also used ANOVA with ‘group’ as between-subject factor and ‘time’ as within-subject factor. Significant main effects and interactions in ANOVA were also followed by a post hoc paired *t*-test analysis. The result of the CSP and N20 latencies were evaluated using *t*-tests.

Results of the different neuropsychological tests were first compared between groups by using Student’s *t* test for independent measures. Significantly altered neuropsychological tests in VP were included in a correlation analysis with statistically significant TMS findings in this group. In this analysis the conditioned MEP amplitude was expressed as a percentage of the test MEP. For the significant SICI, ICF, LICI and SAI findings, the result of the different ISIs were averaged to yield a unique mean value per protocol. In the PAS protocol we selected the time after PAS with the largest effect size. Spearman’s correlation test was used for this analysis. Subsequently, we performed a multiple linear regression analysis using neuropsychological measures as independent variables and TMS results as dependent variables, adjusting for age and UPDRS-III. Variables were included using a forward-selection method. All data were stated as means \pm standard deviations (SD).

RESULTADOS

1. Estudio de características clínicas y SPECT con I¹²³-FP-CIT en pacientes con PV y pacientes con EP.

1.1. Resultados clínicos y neuroimagen estructural

Como se muestra en la Tabla 3, la edad media de inicio de los síntomas y el cociente varón/mujer fue mayor en el grupo de PV que en el grupo de EP. El tiempo medio de duración de la enfermedad fue menor en los pacientes con PV. La puntuación de Hoehn y Yahr fue superior en los pacientes con PV que en el grupo de EP.

Entre los factores de riesgo vascular, la hipertensión fue más frecuente en pacientes con PV que en el grupo de EP. También se observaron diferencias significativas en los síntomas de inicio: la afectación de la marcha fue más prevalente en el grupo de PV, mientras que el temblor fue más frecuente en el grupo de EP. El temblor de reposo y mixto fueron más frecuentes en pacientes con EP, pero no encontramos diferencias significativas en el temblor postural. La mayoría de los pacientes con PV desarrollaron una afectación de la marcha durante la progresión de la enfermedad, lo cual fue significativamente diferente del grupo de EP. La inestabilidad postural, las caídas, la disfagia y el deterioro cognitivo también fueron más frecuentes en el grupo de PV. Tras ajustar cada una de estas manifestaciones clínicas por edad y sexo las diferencias se mantuvieron estadísticamente significativas. La congelación de la marcha, la incontinencia urinaria y la labilidad emocional no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos.

Con respecto al tratamiento, en el grupo de PV 73 pacientes (68,9%) recibieron tratamiento dopaminérgico, todos ellos con levodopa y 11 de ellos (10,4%), también

con agonistas dopaminérgicos. En 35 de estos pacientes (47,9%) se observó una mejoría de los síntomas. En el grupo de EP, 49 pacientes (17,6%) recibieron tratamiento con levodopa, 33 (11,9%) con agonistas dopaminérgicos y 196 (70,5%) con ambos, lo cual fue estadísticamente diferente con respecto al grupo de PV. Todos los pacientes con EP mejoraron tras el inicio del tratamiento. La dosis equivalente media de levodopa fue 409,9 mg en el grupo de PV y 706,6 mg en el grupo de EP, lo cual también fue significativamente diferente entre ambos grupos ($t=4,67$, $gl=85,17$, $P<0,001$).

En cuanto a las pruebas de neuroimagen estructural (TC o RM craneal), sólo se encontraron estudios normales en el grupo de EP. Se objetivó la presencia de lesiones vasculares en ambos grupos, pero fueron significativamente más frecuente en PV.

Tabla 3. Características clínicas y hallazgos de neuroimagen en pacientes con PV y EP.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PV	EP	VALOR DE P	OR (IC 95%)	OR (IC 95%) ^d
Sexo (mujer/varón)	32/74	116/164	$\chi_{MH}=3,63$, $gl=1$, $P=0,049$	1,63 (1,01-2,64)	
Edad de inicio (años)	72,6 \pm 6,8 ^a	55,3 \pm 12,6 ^a	$t=-17,13$, $gl=335,24$, $P<0,001$	1,23 (1,17-1,28)	
Duración de la enfermedad	4,7 \pm 3,1 ^a	9,1 \pm 6,5 ^a	$t=8,87$, $gl=360,14$, $P<0,001$	0,78 (0,72-0,84)	
Escala de Hoehn y Yahr	2,5 (2-3) ^b	2 (2-2,5) ^b	$U=9730$, $P<0,001$		
Hipertensión, n (%)	81 (76,4%)	96 (34,3%)	$\chi_{MH}=53,14$, $gl=1$, $P<0,001$	6,21 (3,72-10,36)	2,68 (1,41-5,11)
Trastorno de la marcha como síntoma inicio, n (%)	75 (72,1%)	13 (4,8%)	$\chi_{MH}=184,14$, $gl=1$, $P<0,001$	50,93 (25,21-102,86)	60 (20,77-173,38)
Temblor como síntoma inicio, n (%)	21 (20,2%)	168 (62,5%)	$\chi_{MH}=51,77$, $gl=1$, $P<0,001$	0,15 (0,09-0,26)	0,15 (0,09-0,26)
Temblor			$\chi_{MH}=30,51$, $gl=1$, $P<0,001$		
Temblor postural, n (%)	21 (30,9%)	13 (22%)	$\chi_{MH}=0,84$, $gl=1$, $P=0,35$	1,58 (0,71-3,53)	1,71 (0,53-5,53)
Temblor mixto, n (%)	21 (30,9%)	75 (62%)	$\chi_{MH}=15,54$, $gl=1$, $P<0,001$	0,27 (0,14-0,51)	0,30 (0,13-0,69)
Temblor de reposo, n (%)	15 (24,2%)	137 (74,9%)	$\chi_{MH}=48,16$, $gl=1$, $P<0,001$	0,11 (0,05-0,21)	0,11 (0,04-0,25)

Tabla 3 (cont.). Características clínicas y hallazgos de neuroimagen en pacientes con PV y EP.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PV	EP	VALOR DE P	OR (IC 95%)	OR (IC 95%) ^d
Alteración de marcha, n (%)	102 (96,2%)	165 (61,8%)	$\chi^2_{MH}=42,42$, gl=1, P<0,001	15,76 (5,63-44,11)	15,76 (5,63-44,11)
Caidas, n (%)	67 (63,2%)	75 (26,8%)	$\chi^2_{MH}=42,20$, gl=1, P<0,001	4,69 (2,92-7,55)	5,42 (2,81-10,48)
Inestabilidad postural, n (%)	75 (83,3%)	149 (55,4%)	$\chi^2_{MH}=21,20$, gl=1, P<0,001	4,02 (2,20-7,37)	3,67 (1,75-7,67)
Deterioro cognitivo, n (%)	43 (41%)	32 (12,5%)	$\chi^2_{MH}=35,05$, gl=1, P<0,001	4,87 (2,85-8,34)	2,84 (1,39-5,78)
Disfagia, n (%)	29 (29,9%)	32 (15,6%)	$\chi^2_{MH}=7,45$, gl=1, P=0,006	2,30 (1,29-4,01)	5,16 (2,12-12,57)
Congelación, n (%)	45 (52,3%)	116 (49,6%)	$\chi^2_{MH}=0,09$, gl=1, P=0,75	1,11 (0,68-1,83)	1,43 (0,73-2,79)
Incontinencia urinaria, n(%)	43 (46,2%)	98 (50,8%)	$\chi^2_{MH}=0,35$, gl=1, P=0,55	0,83 (0,51-1,37)	0,77 (0,39-1,54)
Labilidad emocional, n (%)	14 (15,2%)	29 (19,6%)	$\chi^2_{MH}=0,47$, gl=1, P=0,49	0,74 (0,36-1,48)	0,95 (0,37-2,39)
Respuesta a tratamiento, n (%)	35 (47,9%)	241 (100%)	$\chi^2_{MH}=137,43$, gl=1, P<0,001	—	—
Hallazgos de neuroimagen					
Normal, n (%)	0 (0%)	134 (75,7%)	$\chi^2=152,42$, gl=1, P<0,001	0,24 (0,19-0,31)	
WMD ^c , n (%)	95 (89,6%)	38 (21,5%)	$\chi^2=123,62$, gl=1, P<0,001	31,59 (15,38-64,90)	
Infartos lacunares, n (%)	83 (78,3%)	13 (7,3%)	$\chi^2=148,92$, gl=1, P<0,001	45,52 (21,95-94,42)	
Infartos territoriales, n (%)	16 (15,1%)	0 (0%)	$\chi^2=28,32$, gl=1, P<0,001	1,18 (1,08-1,27)	

^aMedia \pm DE, ^bMediana (RIQ), ^c Lesiones de sustancia blanca subcortical y periventricular, ^dOR ajustado por edad y sexo.

1.2. SPECT I¹²³-FP-CIT: Análisis cualitativo

La Tabla 4 muestra la distribución de resultados normales y patológicos de SPECT I¹²³-FP-CIT en pacientes con PV y EP. Este análisis fue normal en el 32,5% de los pacientes con PV y patológico en todos los pacientes con EP.

Tabla 4. Análisis cualitativo de imágenes de SPECT I¹²³-FP-CIT en pacientes con PV y EP

Imágenes de SPECT I ¹²³ -FP-CIT	GRUPO PV (n=80)	GRUPO EP (n=171)
Normal, n (%)	26 (32,5%)	0 (0%)
Patológico, n (%)	54 (67,5%)	171 (100%)

$$\chi^2=61,99, \text{ gl}=1, P<0,001$$

Las tablas 5 y 6 muestran la distribución de los pacientes con PV y EP en las 2 escalas visuales. En la escala visual estandarizada, las puntuaciones visuales 0 y 1 agrupaban principalmente pacientes con PV mientras que las puntuaciones visuales 2 y 3 incluían la mayoría de pacientes con EP. Por otra parte, en la escala visual desarrollada por los médicos nucleares de nuestro centro, las puntuaciones visuales 0, 1 y 2 agrupaban principalmente pacientes con PV, mientras que la puntuación visual 3 incluía fundamentalmente pacientes con EP.

Tabla 5. Distribución de pacientes con PV y EP en la escala visual estandarizada

ESCALA VISUAL ESTANDARIZADA	GRUPO PV (n=80)	GRUPO EP (n=171)
0	26 (100%)	0 (0%)
1	35 (71,4%)	14 (28,6%)
2	15 (12,2%)	108 (87,8%)
3	4 (7,5%)	49 (92,5%)

$\chi^2=127,26$, gl=3, $P<0,001$

Table 6. Distribución de pacientes con PV y EP en la nueva escala visual desarrollada

NUEVA ESCALA VISUAL	GRUPO PV (n=80)	GRUPO EP (n=171)
0	26 (100%)	0 (0%)
1	14 (93,3%)	1 (6,7%)
2	27 (100%)	0 (0%)
3	13 (7,1%)	170 (92,9%)

$\chi^2=191,08$, gl=3, $P<0,001$

Como se muestra en las Tablas 7 y 8, teniendo en cuenta esta tendencia a la agrupación, las puntuaciones visuales de ambas escalas se agruparon para crear una nueva variable dicotómica con dos posibles patrones: patrón de PV y patrón de EP.

Tabla 7. Distribución de pacientes con PV y EP en los dos patrones de la escala visual estandarizada

PATRONES DE ESCALA VISUAL	GRUPO PV (n=80)	GRUPO EP (n=171)
Patrón PV (0,1)	61 (813,%)	14 (18,7%)
Patrón EP (2,3)	19 (10,8%)	157 (89,2%)

$\chi^2=120,50$, gl=1, $P<0,001$

Tabla 8. Distribución de pacientes con PV y EP en los dos patrones de la nueva escala visual

PATRONES DE ESCALA VISUAL	GRUPO PV (n=80)	GRUPO EP (n=171)
Patrón PV (0,1,2)	67 (98,5%)	1 (1,5%)
Patrón EP (3)	13 (7,1%)	170 (92,9%)

$\chi^2=190,84$, gl=1, $P<0,001$

Los especialistas en medicina nuclear encargados de analizar las imágenes realizaron un análisis de concordancia intra- e interobservador. Para el análisis cualitativo normal/patológico el análisis de concordancia interobservador fue muy bueno (kappa de Cohen=0,83), el análisis intraobservador fue muy bueno para el observador 1 (kappa de Cohen=0,96) y bueno para el observador 2 (kappa de Cohen=0,62). Para la escala visual estandarizada la concordancia interobservador fue moderada (kappa de Cohen=0,59) y la concordancia intraobservador fue muy buena para los dos observadores (kappa de Cohen=0,95 para el observador 1 y 0,83 para el observador 2). Para la nueva escala visual desarrollada, el acuerdo interobservador fue muy bueno (kappa de Cohen=0,81) y el acuerdo intraobservador fue muy bueno para el observador 1 (kappa de Cohen=0,91) y bueno para el observador 2 (kappa de Cohen=0,74).

1.3. SPECT I^{123} -FP-CIT: Análisis semicuantitativo

En el grupo de pacientes con PV los índices de captación en el putamen más afecto y en el caudado y el estriado ipsilaterales fueron mayores en comparación con el grupo de EP (Figura 13). El área putaminal mostró la mayor diferencia en densidad de transportadores de dopamina entre los dos grupos. El ratio putamen/caudado también fue mayor en pacientes con PV. El índice de asimetría fue mayor en el grupo de EP, lo que demuestra la presencia de una captación en ganglios basales más simétrica en pacientes con PV.

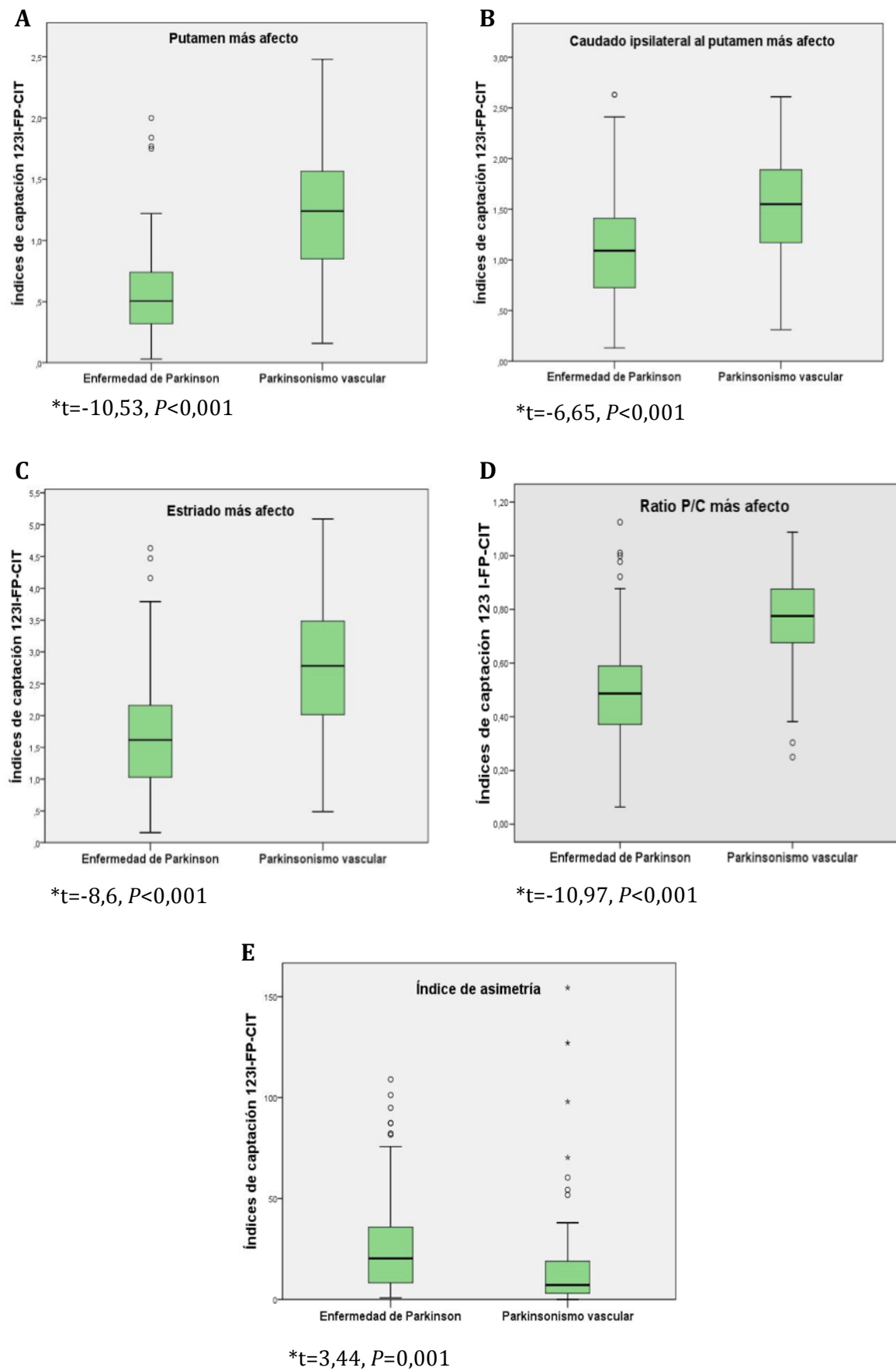


Figura 13 *A, B, C.* Índices de captación I^{123} -FP-CIT en el putamen más afecto, caudado y estriado ipsilaterales al putamen más afecto en pacientes con PV y EP. *D.* Ratio putamen/caudado en pacientes con PV y EP. *E.* Índice de asimetría en pacientes con PV y EP.

En cada grupo por separado, se comparó la edad, el tiempo de duración de la enfermedad, la escala de Hoehn y Yahr y las características clínicas entre los pacientes con y sin SPECT I^{123} -FP-CIT. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes con PV. En los pacientes con EP, encontramos diferencias significativas en la edad ($t=4,31$, $gl=278$, $P<0,001$) y el tiempo de duración de la enfermedad ($t=4,09$, $gl=178,77$, $P<0,001$). Dada que la cohorte de EP que tenía realizado el SPECT I^{123} -FP-CIT parecían ser más jóvenes y con menor tiempo de evolución de la enfermedad, analizamos las características de esta prueba y encontramos que una mayor edad y un mayor tiempo de evolución de la enfermedad se asociaban con una menor captación en putamen (ρ de Spearman=-0,311, $P<0,01$) y en caudado (ρ de Spearman=-0,341, $P<0,01$), por lo que concluimos que los sujetos que se realizaron esta prueba están, en general, menos afectados que la población general de EP.

1.4. SPECT I^{123} -FP-CIT: Análisis de conglomerado

Se obtuvieron tres grupos en el conglomerado de imágenes (Tabla 9):

- Conglomerado 1: caracterizado por una pequeña asimetría entre ambos estriados (índice de asimetría 6,39), con índices de captación en putamen y caudado bastante altos (1,48 y 1,94, respectivamente).
- Conglomerado 2: caracterizado por un índice de asimetría intermedio (19,39), con niveles de captación bajos en putamen (0,58) y ligeramente disminuidos en caudado (1,10).
- Conglomerado 3: caracterizado por un alto índice de asimetría (74,44) y niveles muy bajos de captación tanto en putamen como en caudado (0,27 y 0,61, respectivamente).

Tabla 9. Valores medios de los parámetros de los conglomerados

CONGLOMERADO	Índice asimetría	Captación putamen	Captación caudado
1	6,39	1,48	1,94
2	19,39	0,58	1,10
3	74,44	0,27	0,61

Como se muestra en la Tabla 10, el conglomerado 1 agrupaba la mayoría de pacientes con PV, mientras que los conglomerados 2 y 3 incluían principalmente pacientes con EP.

Tabla 10. Distribución de los pacientes con PV y EP en los conglomerados

CONGLOMERADOS	GRUPO PV (n=80)	GRUPO EP (n=171)
1	47 (79,7%)	12 (20,3%)
2	27 (17,2%)	130 (82,8%)
3	6 (17,1%)	29 (82,9%)

χ^2 lineal=55,63, gl=1, $P<0,001$ (Rho=-0,486, $P<0,001$)

De forma similar al análisis visual, los conglomerados se dividieron en 2 patrones: patrón PV (conglomerado 1) y patrón EP (conglomerados 2 y 3) (Tabla 11).

Tabla 11. Distribución de los pacientes con PV y EP en los patrones de conglomerados

PATRONES DE CONGLOMERADOS	GRUPO PV (n=80)	GRUPO EP (n=171)
Patrón PV (conglomerado 1)	47 (79,7%)	12 (20,3%)
Patrón EP (conglomerados 2, 3)	33 (17,2%)	159 (82,8%)

χ^2 =81,12, gl=1, $P<0,001$

Finalmente analizamos la relación entre la nueva escala visual desarrollada y los conglomerados. Se encontró una asociación significativa entre entidades independientes y entre patrones de PV y EP de ambos tipos de análisis (Tablas 12 y 13).

Tabla 12. Asociación entre la nueva escala visual y los conglomerados

		CONGLOMERADOS		
		1	2	3
NUEVA ESCALA VISUAL	0	25 (96,2%)	0 (0%)	1 (3,8%)
	1	7 (46,7%)	8 (53,3%)	0 (0%)
	2	16 (59,3%)	9 (33,3%)	2 (7,4%)
	3	11 (6%)	140 (76,5%)	32 (17,5%)

$$\chi^2=132,62, \text{ gl}=6, P<0,001$$

Tabla 13. Asociación entre los patrones de escala visual y los patrones de conglomerados (patrones PV/EP)

		PATRONES DE CONGLOMERADOS	
		PATRÓN PV	PATRÓN EP
PATRONES ESCALA VISUAL	PATRÓN PV	48 (70,6%)	20 (29,4%)
	PATRÓN EP	11 (6%)	172 (94%)

$$\chi^2=114,98, \text{ gl}=1, P<0,001$$

Como se muestra en la Tabla 14, la nueva escala visual mostró la sensibilidad y especificidad más alta para diferenciar PV y EP, en comparación con el análisis cualitativo normal/patológico, la escala visual estandarizada y el análisis de conglomerados.

Tabla 14. Exactitud del análisis cualitativo normal/patológico, de los patrones de escala visual y de los patrones de conglomerados para diferenciar PV y EP

	Cualitativo (normal/patológico) ^a	Escala visual estandarizada (patrones de escala visual [0,1/2, 3]) ^b	Nueva escala visual (patrones de escala visual [0,1,2 / 3]) ^c	Cuantitativo (patrones de conglomerados [1 / 2,3]) ^d
Sensibilidad (%)	32,5	81,3	83,7	58,7
Especificidad (%)	100	89,2	99,4	93
VPP (%)	100	76,2	98,5	79,6
VPN (%)	76	91,8	92,9	82,8

^aAnálisis cualitativo de SPECT I¹²³-FP-CIT expresado como imagen normal/patológica. ^bPatrones de escala visual estandarizada dicotomizados en patrón PV (puntuaciones 0, 1) y patrón EP (puntuaciones 2, 3). ^cPatrones de la nueva escala visual dicotomizados en patrón PV (puntuaciones 0, 1, 2) y patrón EP (puntuación 3). ^dConglomerados de imagen dicotomizados en patrón PV (conglomerado 1) y patrón EP (conglomerados 2, 3).

1.5. Características clínicas relacionadas con los hallazgos de neuroimagen

Características clínicas relacionadas con los resultados de neuroimagen estructural

Entre las características clínicas analizadas en pacientes con PV en busca de una correlación con los hallazgos de neuroimagen, encontramos los siguientes resultados:

- Los pacientes con lesiones de sustancia blanca presentaron con mayor frecuencia inestabilidad postural ($\chi^2=7,48$, $P=0,02$, $OR=5,75$, $IC\ 95\%=1,47-22,39$).
- Los pacientes con ictus lacunares presentaron con mayor frecuencia caídas ($\chi^2=7,32$, $P=0,01$, $OR=3,61$, $IC\ 95\%=1,38-9,42$).
- Los pacientes con infarto territorial presentaron una menor respuesta al tratamiento ($\chi^2=6,68$, $P=0,01$, $OR=0,09$, $IC\ 95\%=0,01-0,79$).

Características clínicas relacionadas con los resultados del SPECT I¹²³-FP-CIT

Entre las características clínicas analizadas en pacientes con PV, sólo encontramos una asociación entre la nueva escala visual y la presencia de caídas, de tal manera que, los pacientes con PV y patrón EP en la escala visual presentaban un riesgo menor de sufrir caídas ($\chi^2=5,36$, $P=0,021$, $OR=0,25$, $IC\ 95\%=0,72-0,85$).

Hallazgos de neuroimagen estructural (TC o RM) relacionados con el resultado de SPECT I¹²³-FP-CIT

No se encontró relación entre las lesiones vasculares y los patrones de SPECT I¹²³-FP-CIT en el grupo de pacientes con PV.

2. Estudio de deterioro cognitivo y patrón de afectación neuropsicológica en pacientes con PV.

2.1. Resultados clínicos

Los hallazgos demográficos y clínicos se muestran en la Tabla 15. El análisis no mostró diferencias significativas entre los 3 grupos con respecto a edad o sexo. De igual manera, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de pacientes (PV y EP) en la severidad de los síntomas motores (UPDRS-III y escala de Hoehn y Yahr).

Los pacientes con EP tenían una duración mayor de la enfermedad y menor edad de comienzo de los síntomas que los pacientes con PV. La puntuación de riesgo cardiovascular difería en gran medida entre los 3 grupos, siendo significativamente mayor en los pacientes con PV comparado con los otros 2 grupos (EP y controles) en el análisis post-hoc, sin encontrar diferencias significativas entre EP y controles.

La exploración neurológica mostró que la presencia de signos piramidales era más frecuente en pacientes con PV, con un resultado estadísticamente significativo, no existiendo diferencias entre EP y controles.

La prueba de la marcha en tándem demostró una diferencia significativa en inestabilidad en el plano mediolateral entre los 3 grupos, pero la diferencia no se mantuvo significativa en el análisis post-hoc entre PV y EP.

Con respecto al tratamiento, 8 de los 12 pacientes con PV se encontraban en tratamiento dopaminérgico, todos ellos con levodopa. Todos los pacientes con EP estaban en tratamiento, 14 (93,3%) con levodopa y 10 (66,7%) también con agonistas dopaminérgicos. La dosis equivalente de levodopa era de 450 mg (250-750) en el grupo de PV y 742 mg (621-971) en el grupo de EP.

Table 15. Características demográficas, clínicas y de imagen de los 3 grupos

VARIABLES	PV	EP	CS	Valor de P	POST-HOC		
					PV vs. EP	PV vs. CS	EP vs. CS
Sexo (mujer/varón)	2 / 10	2 / 13	5 / 8	$\chi^2=2,86$, $P=0,24$	-	-	-
Edad (años)	78,50 (72,75-81)	74 (71-78)	73 (70-78)	$K=3,59$, $P=0,17$	-	-	-
Edad inicio (años)	73 (68,50-77)	66 (60-68)	N/A	$U=25,00$, $P=0,001$	-	-	-
Duración de la enfermedad (años)	3 (2,25-7,50)	10 (7-13)	N/A	$U=26,00$, $P=0,002$	-	-	-
UPDRS-III	26 (21-38)	28 (17-40)	N/A	$U=79,50$, $P=0,87$	-	-	-
Hoehn y Yahr	2,5 (2-4)	2 (1,5-3)	N/A	$U=61,50$, $P=0,26$	-	-	-
Puntuación de riesgo vascular	2 (2-3)	1 (0-2)	1 (1-2)	$K=10,15$, $P=0,006$	0,008	0,034	NS
Signos piramidales (sí/no)	7 / 4	1 / 14	0 / 13	$\chi^2=17,66$, $P=0,002$	<0,05	<0,05	NS
Marcha en tándem	3 (2-3)	1 (0-3)	0	$K=15,47$, $P<0,001$	NS	<0,001	0,018
Medicación (sí/no)	8 / 4	15 / 0	N/A	$\chi^2=5,87$, $P=0,015$	-	-	-
Dosis equivalente levodopa (mg/día)	450 (250-750)	742(621-971)	N/A	$U=19,50$, $P=0,02$	-	-	-
<i>Neuroimagen</i>							
Normal (sí/no)	0 / 12	7 / 5	N/A	$\chi^2=9,88$, $P=0,002$	-	-	-
ESB (sí/no)	12 / 0	3 / 9	N/A	$\chi^2=14,40$, $P<0,001$	-	-	-
Ictus lacunares (sí/no)	11 / 1	3 / 9	N/A	$\chi^2=10,97$, $P=0,001$	-	-	-
Infartos territoriales (sí/no)	1 / 11	1 / 11	N/A	$\chi^2=0,00$, $P=1$	-	-	-

Abreviaturas: PV, parkinsonismo vascular; EP, enfermedad de Parkinson; CS, controles sanos; UPDRS-III: escala unificada para la evaluación de EP - sección III; N/A, no aplicable; NS, resultado no significativo; χ^2 , test de chi-cuadrado; K, test de Kruskal-Wallis; U, test de Mann-Whitney; ESB, enfermedad de sustancia blanca.

En cuanto a los hallazgos de neuroimagen (TC o RM craneal), sólo se encontraron resultados normales en pacientes con EP. Se encontró evidencia de lesiones vasculares en ambos grupos, pero fueron significativamente más frecuentes en el grupo de PV (Tabla 15).

Respecto a los síntomas no motores (NMSQ), se observó una diferencia estadísticamente significativa en cuatro dominios del cuestionario (sueño/fatiga y percepción/alucinaciones en EP vs. controles y EP vs. PV, misceláneo en EP vs. controles y atención/memoria, que no se mantuvo significativo en el análisis post-hoc). Las restantes cinco categorías (gastrointestinal, estado de ánimo/cognición, cardiovascular, función sexual y función urinaria) no mostraron diferencias. La puntuación total mostró que estos síntomas eran más frecuentes en EP que en PV y en ambos grupos fueron más prevalentes que en controles. Sin embargo, sólo obtuvimos un resultado estadísticamente significativo en el análisis post-hoc en EP vs. controles, pero no entre los otros grupos (Tabla 16).

Table 16. Resultados de los diferentes items del cuestionario de síntomas no motores en los 3 grupos (PV, EP y controles).

VARIABLES	PV	EP	CS	Valor de <i>P</i>	POST-HOC		
					PV vs. EP	PV vs. CS	EP vs. CS
Sueño/Fatiga	1 (0-1)	2 (1-2)	0 (0-0,50)	K=17,78, <i>P</i> <0,001	0,041	NS	<0,001
Gastrointestinal	0 (0-1)	1 (0-2)	0 (0-1)	K=4,59, <i>P</i> =0,10	-	-	-
Ánimo/cognición	0 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-1)	K=1,32, <i>P</i> =0,51	-	-	-
Cardiovascular	1 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-1)	K=0,72, <i>P</i> =0,65	-	-	-
Percepción/alucinaciones	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	K=8,94, <i>P</i> =0,01	0,04	NS	0,028
Función sexual	0 (0-2)	1 (0-1)	0 (0-0,50)	K=2,61, <i>P</i> =0,27	-	-	-
Atención/memoria	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-0)	K=6,38, <i>P</i> =0,04	NS	NS	NS
Función urinaria	2 (1-2)	2 (1-2)	1 (0-2)	K=5,47, <i>P</i> =0,06	-	-	-
Misceláneo	1 (0-2)	2 (1-3)	0 (0-0,50)	K=12,67, <i>P</i> =0,002	NS	NS	0,001
Puntuación total	7 (4-11)	11 (7-14)	2 (0,50-6)	K=13,46, <i>P</i> =0,001	NS	NS	0,001

Abreviaturas: PV, parkinsonismo vascular; EP, enfermedad de Parkinson; CS, controles sanos; NS, resultado no significativo; χ^2 , test de chi-cuadrado; K, test de Kruskal-Wallis.

2.2 Resultados neuropsicológicos

Las puntuaciones detalladas de los diferentes tests neuropsicológicos se muestran en la Tabla 17. Algunos pacientes en el grupo de PV carecían de algunos datos: 3 pacientes no realizaron el test de denominación de Boston, mientras 4 no realizaron el test del reloj. En general, los pacientes con PV presentaron peores resultados en todos los exámenes. De media, tanto los pacientes con EP como los controles puntuaban sobre el punto de corte (123 puntos) en la MDRS, con puntuación menor en el caso de pacientes con EP (mediana [rango intercuartílico]: 132 [112–136])

que en controles (mediana [rango intercuartílico]: 136 [132–139]), aunque esta diferencia no era estadísticamente significativa. Sólo vimos diferencias significativas en la MDRS entre PV y controles, tanto en la puntuación total como en cada uno de los dominios cognitivos salvo conceptualización, pero no observamos diferencias entre pacientes con PV y EP. De igual forma, en los subitems “interferencia” y “control inhibitorio” de la FAB, la fluencia verbal semántica (compras) y la prueba del dibujo espontáneo del reloj, sólo se encontraron diferencias entre PV y controles. En la forma abreviada del test de denominación de Boston se observaron diferencias entre PV vs. EP y PV vs. controles. No se observaron diferencias significativas entre los 3 grupos en la fluidez verbal fonológica (P). En la copia del test del reloj obtuvimos diferencias significativas entre EP y controles. Las listas de palabras de la WMS-III mostraron diferencias en recuerdo diferido y porcentaje de retención sólo entre PV y controles. No se obtuvieron diferencias en recuerdo inmediato y reconocimiento.

Tras el análisis multivariante para ajustar el resultado de cada test neuropsicológico por edad y duración de la enfermedad en ambos grupos de pacientes (EP vs. PV), observamos diferencias significativas en la MDRS, tanto en la puntuación total como en cada uno de los dominios cognitivos con excepción de memoria. También obtuvimos diferencias significativas en la forma abreviada del test de denominación de Boston y en el subitem “interferencia” de la FAB. No encontramos diferencias significativas en el subitem “control inhibitorio” de la FAB, las listas de palabras, la fluencia verbal y el test del reloj.

Table 17. Resultados de los tests neuropsicológicos en los 3 grupos
(PV, EP y controles)

VARIABLES	PV	EP	Controles
MDRS			
Atención	33,50 (31-34,75)**.##	35 (33-36)	36 (35-36)
Construcción	4,50 (2-6)*.##	6 (5-6)	6 (6-6)
Conceptualización	30,50 (25,75-35)##	34 (32-36)	35 (32,50-36,50)
Iniciación/Perseveración	31 (21,75-34,75)**.##	34 (29-37)	37 (32,50-37)
Memoria	17,50 (12,50-21)**	23 (16-24)	24 (22-25)
Puntuación total	119 (96,25-128)**.##	132(112-136)	136 (132-139)
FAB (interferencia)	9 (5,50-10)*.##	9 (8-10)	10 (10-10)
FAB (control inhibitorio)	5,50 (4,25-8,75)*	9 (5-10)	10 (7-10)
WMS-III Listas de palabras			
Recuerdo inmediato	18 (11-23,50)	21 (14-27)	25 (16,50-34)
Recuerdo diferido	0,50 (0-2)*	3 (0-5)	4 (2,50-8,50)
Porcentaje de retención	8,50 (0-33)*	50 (0-71)	73 (41,50-78,50)
Reconocimiento	18,50 (17-20,5)	18 (16-22)	21 (17,50-23)
Fluencia categórica (compras)	14 (8,50-18,50)*	17 (14-20)	20 (15,50-21,50)
Fluencia fonológica (P)	8 (2,25-16)	9 (6-12)	13 (7-18)
Prueba del reloj			
Copia	8 (3,75-10)	8 (6-9)**	10 (9,5-10)
Dibujo espontáneo	6,25 (2-9,875)*	6 (4-8)	9 (5,5-10)
Test denominación Boston (15 ítems)	11 (10-12)*.##	13 (12-14)	14 (12-14)

Comparaciones univariantes con controles con el test de Kruskal-Wallis: *p<0,05, **p<0,01.

Análisis multivariante ajustado por edad y duración de la enfermedad comparando PV vs. EP: #p<0,05, ## p<0,01

Abreviaturas: PV, parkinsonismo vascular; EP, enfermedad de Parkinson; CS, controles sanos; MDRS, escala de demencia de Mattis; FAB, batería de evaluación frontal; WMS-III, escala de memoria de Wechsler - tercera edición.

3. Estudio de la fisiopatología del PV mediante EMT y su correlación con las alteraciones neuropsicológicas.

3.1. *Intensidades de EMT*

Con respecto a los controles sanos, los pacientes con PV mostraron menor UMR y menor UMA en PID, así como menor intensidad para producir un PEM de 1mV tanto en PID como en APB (UMR: $t_{22}=2,84$, $P=0,009$; UMA: $t_{22}=2,24$, $P=0,035$; PEM 1mV en PID: $t_{22}=2,46$, $P=0,022$; PEM 1mV en APB: $t_{15,94}=2,53$, $P=0,022$), mientras que no se encontraron diferencias significativas en la intensidad del estímulo eléctrico (Tabla 18).

Tabla 18. UMA y UMR en cada grupo de sujetos, así como intensidad para generar un PEM de 1mV tanto en PID como en APB y valor del estímulo eléctrico.

VARIABLES	PV	CS	Valor de P
UMA PID	30,73±4,0	36,69±7,98	$t_{22}=2,24$, $P=0,035$
UMR PID	37,91±5,50	47,15±9,49	$t_{22}=2,84$, $P=0,009$
Intensidad PEM 1mV PID	48,27±6,23	59,15±13,44	$t_{22}=2,46$, $P=0,022$
Intensidad PEM 1mV APB	47,64±5,71	59,0±14,93	$t_{15,94}=2,53$, $P=0,022$
Estímulo eléctrico (mA)	14,30±3,45	12,63±3,29	$t_{22}=-1,21$, $P=0,238$

Abreviaturas: PV, parkinsonismo vascular; CS, controles sanos; UMA: umbral motor activo; UMR: umbral motor de reposo; PEM: potencial evocado motor; mA: miliamperios.

3.2. Latencia de PESS

El valor medio \pm DE de latencia de la onda N20 fue 20,56 \pm 2,08 ms en pacientes con VP y 19,94 \pm 1,32 ms en controles. Estos resultados no fueron significativamente diferentes entre los grupos ($t_{16}=-0,773$, $P=0,451$).

3.3. PAS

Al inicio del estudio, el UMR en APB fue menor en pacientes con PV en comparación con controles ($P=0,031$). Sin embargo, no se encontraron cambios significativos en este parámetro después del protocolo PAS en pacientes con PV ($F_{3,30}=0,623$; $P=0,606$). El grupo control mostró reducción del UMR después del PAS, no obstante estos resultados no llegaron a ser estadísticamente significativos ($F_{3,33}=2,740$; $P=0,059$).

La Figura 14 muestra los efectos inducidos por el PAS sobre el PEM de APB en pacientes con PV y controles. Un ANOVA de medidas repetidas entre ambos grupos mostró una interacción GRUPO X TIEMPO significativa ($F_{3,22}=5,730$; $P=0,005$). El análisis post-hoc mostró que en controles el PAS había inducido una facilitación estadísticamente significativa en la amplitud del PEM en APB a los 0 min ($P=0,029$), 10 min ($P=0,014$) y 20 min ($P=0,026$) tras el protocolo. Sin embargo, no se observaron cambios estadísticamente significativos en el PEM de APB en ninguno de estos tiempos en sujetos con PV (t_0 $P=0,71$, t_{10} $P=0,111$, t_{20} $P=0,319$). El ANOVA de tres vías mostró una interacción no significativa GRUPO X TIEMPO X MÚSCULO ($F_{3,63}=0,987$; $P=0,405$). Para analizar selectivamente los efectos dentro de cada grupo, realizamos un ANOVA de dos vías con cada grupo, con "tiempo" y "músculo" como factores intrasujeto. En pacientes con PV este análisis mostró que el efecto principal para el factor "tiempo" no se mantenía significativo ($F_{3,30}=0,291$; $P=0,832$); este análisis

también mostró una interacción no significativa TIEMPO X MÚSCULO ($F_{3,30}=0,589$; $P=0,378$), lo que indica que no hubo diferencia en el efecto inducido por el PAS en APB y PID. En controles el ANOVA mostró valores significativos tanto en el efecto principal para el factor "tiempo" ($F_{3,33}=3,224$; $P=0,035$) como en la interacción TIEMPO X MÚSCULO ($F_{3,33}=6,848$; $P=0,001$), lo que indica una especificidad topográfica en el efecto del PAS sobre el PEM de APB.

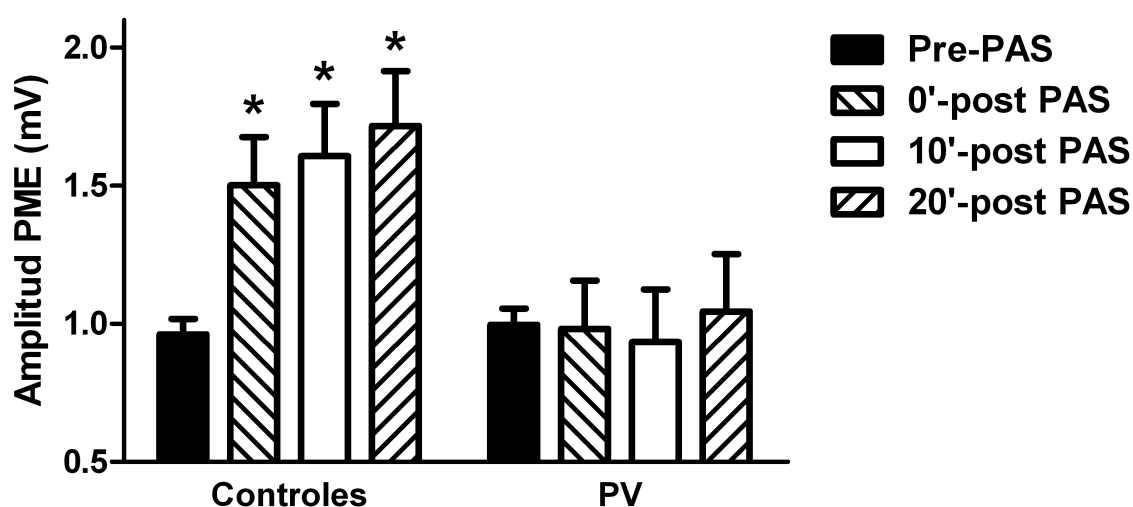


Figura 14. Representación de la plasticidad sensitivomotora tras el uso de un protocolo de estimulación asociativa pareada (PAS) realizado en pacientes con PV y controles, hasta 20 minutos después de finalizado el protocolo. Los resultados vienen expresados en $mV \pm \text{error estándar de la media (EEM)}$.

* Diferencia estadísticamente significativa comparando el PEM condicionado con el PEM test, $P < 0,05$.

3.3. SAI

En este protocolo el ANOVA de medidas repetidas mostró un efecto principal del factor "tiempo" significativo ($F_{4,88}=11,23$; $P < 0,001$), pero no interacción significativa GRUPO X TIEMPO ($F_{4,22}=1,12$; $P=0,349$). Los controles mostraron una inhibición significativa a 20 ms ($P=0,002$) y 22 ms ($P=0,025$). Por el contrario, los

pacientes con PV no mostraron inhibición significativa en ninguno de los IEE ($P>0,524$) (Figura 15).

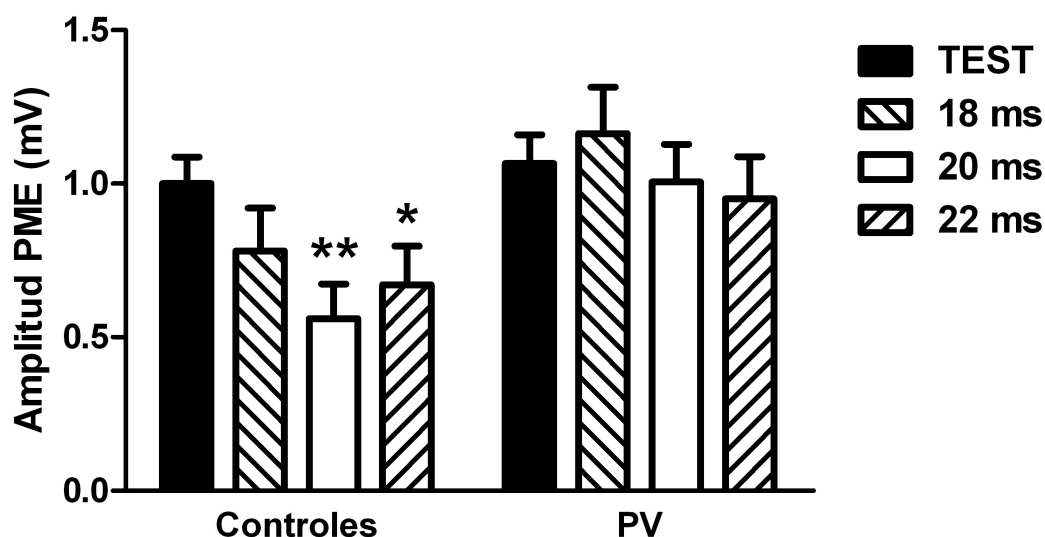


Figura 15. Representación del protocolo de inhibición aferente de latencia corta (SAI) realizado en pacientes con PV y controles. Los resultados vienen expresados en $mV \pm$ error estándar de la media (EEM).

* Diferencia estadísticamente significativa comparando el PEM condicionado con el PEM test, $P<0,05$. ** Diferencia estadísticamente significativa comparando el PEM condicionado con el PEM test, $P<0,01$.

3.4. ICIC / FIC / ICIL

En los protocolos de ICIC / FIC, el ANOVA de medidas repetidas mostró un efecto significativo de "tiempo" ($F_{4,88}=4,98$, $P=0,004$) así como una interacción GRUPO X TIEMPO significativa ($F_{4,22}=4,40$, $P=0,003$). En los controles se observó ICIC significativa a IEE de 2 ms ($P=0,027$), mientras que se objetivó facilitación significativa en la amplitud del PEM a IEE de 10 ms ($P=0,003$) y 12 ms ($P=0,006$). Por el contrario, no se observó ICIC ni FIC en pacientes con PV ($P>0,122$) (Figuras 16A y 16B). En el protocolo de ICIL, encontramos efecto principal de "tiempo" ($F_{3,66}=10,591$, $P<0,001$), pero la interacción GRUPO X TIEMPO fue no significativa ($F_{3,22}=0,991$, $P=0,403$). La

t de Student de medidas repetidas mostró inhibición significativa en ambos grupos, tanto controles como pacientes con PV, a IEE de 100 y 150 ms ($P>0,122$) (Figura 16C).

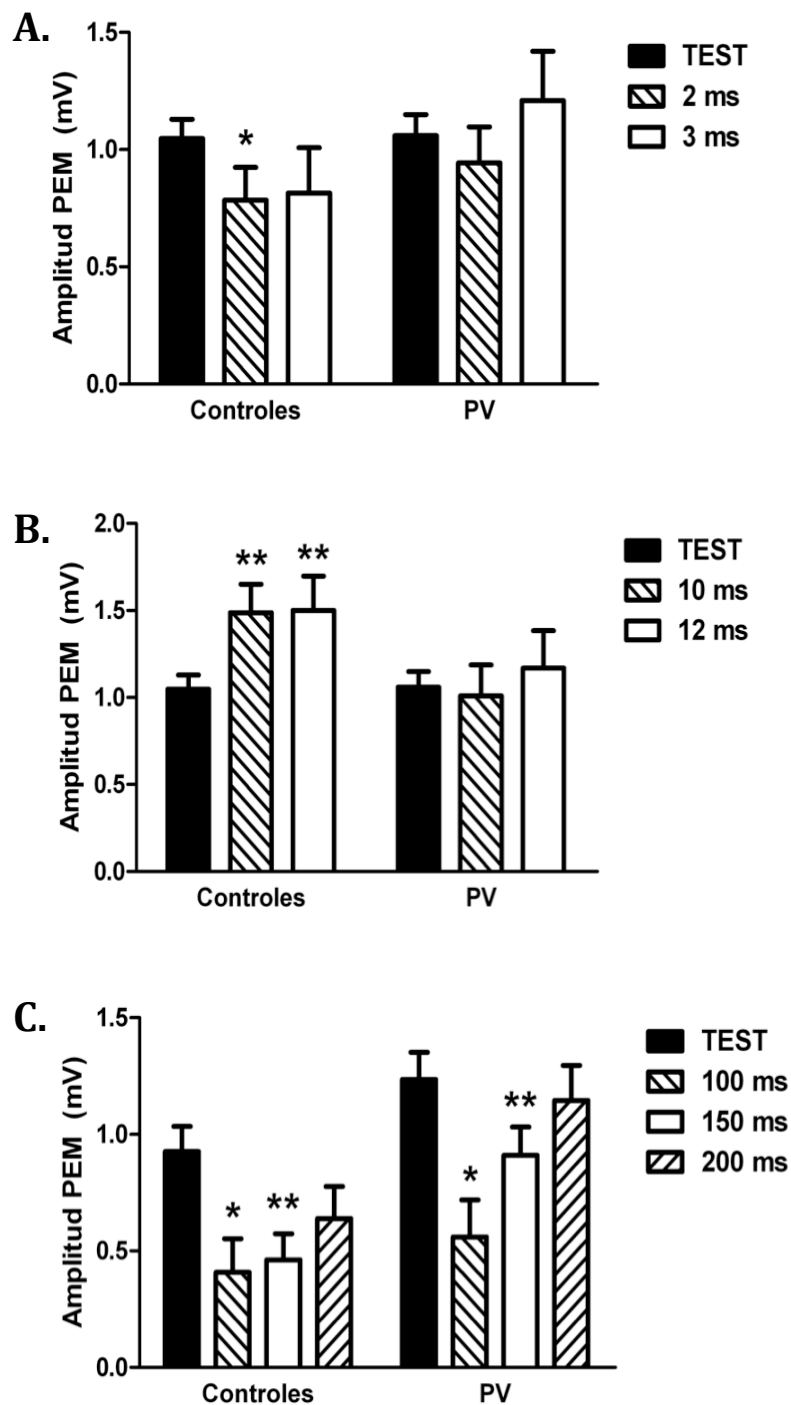


Figure 16.

Representación de los protocolos de inhibición intracortical a intervalo corto (ICIC) (A), facilitación intracortical (FIC) (B) e inhibición intracortical a intervalo largo (ICIL) (C) realizados en pacientes con PV y controles. Los resultados vienen expresados en $mV \pm \text{error estándar de la media (EEM)}$.

*Diferencia estadísticamente significativa comparando el PEM condicionado con el PEM test, $P<0,05$.

**Diferencia estadísticamente significativa comparando el PEM condicionado con el PEM test, $P<0,01$.

3.5. PS

El valor medio \pm DE del PS fue 112,45 \pm 20,97 ms en pacientes con VP y 134,68 \pm 28,36 ms en controles. Este análisis demostró una reducción significativa del PS en pacientes con PV en comparación con controles ($t_{22}=2,15$, $P=0,043$) (Figura 17).

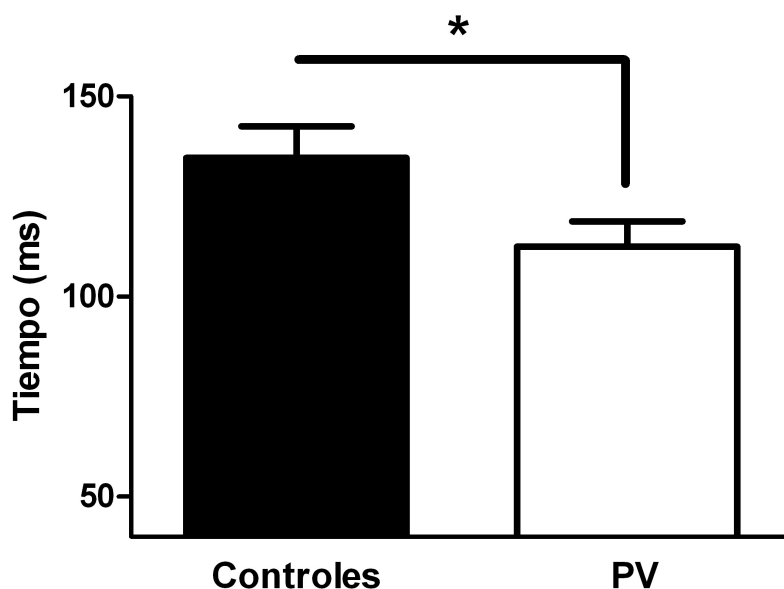


Figure 16. Representación del periodo de silencio (PS) en pacientes con PV y controles

* $P<0,05$

3.6. Evaluación neuropsicológica

En este estudio nuestra muestra de pacientes con PV mostraron peores resultados en la MDR, tanto en la puntuación total como en cada uno de los dominios cognitivos salvo conceptualización. Además, nuestros pacientes mostraron peores resultados en memoria verbal (recuerdo diferido) y pruebas ejecutivas (fluidez semántica). En este estudio no observamos diferencias significativas entre grupos en la FAB, fluidez verbal fonológica (P), test del reloj o prueba de denominación de Boston. Las puntuaciones detalladas y los resultados estadísticos de las pruebas neuropsicológicas realizadas se muestran en la Tabla 19.

Tabla 19. Resultados de las pruebas neuropsicológicas en los 2 grupos (PV y controles). Los resultados se muestran como media±DE.

VARIABLES	PV	CS	Valor de P
MDRS			
Atención	34,36±1,91	35,92±0,76	$t_{12,66}=2,54, P=0,025$
Construcción	4,73±1,79	6,0±0,0	$t_{10}=2,35, P=0,040$
Conceptualización	32,64±5,46	36,08±2,81	$t_{14,38}=1,88, P=0,079$
Iniciación/Perseveración	30,91±6,09	36,15±1,72	$t_{11,36}=2,76, P=0,018$
Memoria	20,18±4,66	23,62±2,75	$t_{22}=2,24, P=0,036$
Puntuación total	122,82 ±15,92	137,77 ±4,53	$t_{11,37}=3,01, P=0,011$
FAB (interferencia)	6,18±3,34	7,23±3,49	$t_{22}=0,75, P=0,463$
FAB (control inhibitorio)	4,64±2,38	6,77±3,44	$t_{21,24}= 1,78, P=0,088$
WMS-III Listas de palabras			
Recuerdo inmediato	22,64±8,55	28,46±6,81	$t_{22}=1,86, P=0,077$
Recuerdo diferido	3,27±3,07	5,92±3,12	$t_{22}=2,09, P=0,049$
Porcentaje de retención	39,91±43,94	61,69±25,34	$t_{22}=1,83, P=0,081$
Reconocimiento	20,55±2,54	21,15±2,58	$t_{22}=0,58, P=0,568$
Fluencia categórica (compras)	15,18±4,56	21,0±3,54	$t_{22}=3,52, P=0,02$
Fluencia fonológica (P)	10,45±6,25	12,23±5,12	$t_{22}=0,76, P=0,452$
Prueba del reloj			
Copia	8,33±2,56	9,81±0,38	$t_{8,25}=1,71, P=0,124$
Dibujo espontáneo	7,22±3,62	8,46±1,96	$t_{11,27}=0,93, P=0,369$
Test denominación Boston (15 ítems)	12,60±2,17	13,77±1,23	$t_{13,42}=1,52, P=0,151$

Abreviaturas: PV, parkinsonismo vascular; CS, controles sanos; MDRS, escala de Demencia de Mattis; FAB, batería de evaluación frontal; WMS-III, escala de memoria de Wechsler - tercera edición.

3.7. Correlación entre resultados neuropsicológicos y neurofisiología en PV

Los valores de EMT incluidos en el análisis de correlación fueron el valor medio de ICIC, el valor medio de FIC, el valor medio de SAI, el PS y la amplitud del PEM de APB en el protocolo PAS en t0. Las pruebas neuropsicológicas incluidas fueron los dominios atención, iniciación/perseveración, construcción y memoria de la MDRS, la puntuación total de la MDRS, la fluencia verbal semántica (compras) y el recuerdo diferido de la WMS-III. No se observaron correlaciones entre ninguna de las pruebas neuropsicológicas patológicas introducidas y el valor medio de FIC o el PS. Sin embargo, se observó que algunas de las pruebas neuropsicológicas se correlacionaron con el valor medio de ICIC, el valor medio de SAI y y la amplitud del PEM de APB en el protocolo PAS en t0. Los resultados detallados del análisis de correlación se muestran en la Tabla 20. Posteriormente, todas las pruebas neuropsicológicas con una correlación significativa con los paradigmas de EMT se incluyeron en un análisis de regresión múltiple con el parámetro de EMT como variable dependiente, ajustando por edad y UPDRS-III en situación de "off". Para evitar problemas de colinealidad, en los casos en los que se encontró simultáneamente una correlación significativa con la puntuación total de la MDRS y cualquiera de sus dominios, sólo se incluyó en el modelo la puntuación total de esta escala. Este análisis mostró que el recuerdo diferido de la WMS-III mantenía una correlación significativa con el valor medio de SAI (R^2 ajustada=0,341, $P=0,045$) y con la amplitud del PEM de APB en el PAS en t0 (R^2 ajustada=0,434, $P=0,023$), así como la puntuación total de la MDRS mantenía una correlación significativa con el valor medio de ICIC (R^2 ajustada=0,478, $P=0,016$). Los valores detallados de β y P se muestran en las tablas 21, 22 y 23. En los controles se encontró una correlación negativa sólo entre el valor medio de ICIC y el dominio

memoria de la MDRS pero no se mantuvo estadísticamente significativa después de realizar el ajuste por edad.

Tabla 20. Correlaciones entre resultados neuropsicológicos y neurofisiología en pacientes con PV

	Valor medio de ICIC (%)		Valor medio de FIC (%)		PS		Valor medio de SAI (%)		PAS t0 (APB) (%)	
Tests neuropsicológicos	Valor de R	Valor de P	Valor de R	Valor de P	Valor de R	Valor de P	Valor de R	Valor de P	Valor de R	Valor de P
EFICIENCIA GLOBAL										
<i>MDRS - Atención</i>	-0,434	0,182	-0,060	0,861	-0,106	0,756	-0,670	0,024*	0,647	0,032*
<i>MDRS-Iniciación/Persever.</i>	-0,584	0,059	-0,138	0,686	-0,340	0,306	-0,377	0,253	0,602	0,050
<i>MDRS – Construcción</i>	-0,631	0,037*	-0,020	0,954	-0,070	0,839	-0,696	0,017*	0,596	0,053
<i>MDRS - Memoria</i>	-0,400	0,223	0,055	0,872	-0,239	0,479	-0,520	0,101	0,699	0,017*
<i>MDRS – Puntuación total</i>	-0,615	0,044*	-0,041	0,905	-0,196	0,564	-0,615	0,044*	0,601	0,050
FUNCIÓN EJECUTIVA										
<i>Fluencia semántica</i>	-0,546	0,082	-0,083	0,809	-0,252	0,454	-0,220	0,515	0,450	0,165
MEMORIA VERBAL										
<i>WMS-III – Recuerdo diferido</i>	-0,334	0,315	0,056	0,871	-0,088	0,797	-0,757	0,007*	0,743	0,009*

* Diferencias estadísticamente significativas en el valor R de correlación

Abreviaturas: ICIC, inhibición intracortical a intervalo corto; FIC, facilitación intracortical; PS, periodo de silencio; SAI, inhibición aferente de latencia corta; PAS, estimulación asociativa pareada; MDRS, escala de demencia de Mattis; WMS-III, escala de memoria de Wechsler - tercera edición.

Tabla 21. Resultados estadísticos detallados del modelo de regresión lineal múltiple en pacientes con PV utilizando el valor medio de ICIC.

	Valor medio de ICIC (%)		
	Valor de beta	Valor de correlación	Valor de P
Edad	0,206	0,301	0,431
UPDRS-III “off”	0,410	0,494	0,177
MDRS_Puntuación total	-0,020	-0,732	0,016*

* Diferencia estadísticamente significativa.

Abreviaturas: ICIC, inhibición intracortical a intervalo corto; UPDRS-III, escala unificada para la evaluación de EP - sección III; MDRS, escala de demencia de Mattis.

Tabla 22. Resultados estadísticos detallados del modelo de regresión lineal múltiple en pacientes con PV utilizando el valor medio de SAI.

	Valor medio de SAI (%)		
	Valor de beta	Valor de correlación	Valor de P
Edad	-0,493	-0,514	0,157
UPDRS-III “off”	0,367	0,468	0,204
MDRS_Puntuación total	-0,230	-0,209	0,589
WMS- III – Recuerdo diferido	-0,139	-0,644	0,045*

* Diferencia estadísticamente significativa.

Abreviaturas: SAI, inhibición aferente de latencia corta; UPDRS-III, escala unificada para la evaluación de EP - sección III; MDRS, escala de demencia de Mattis; WMS-III, escala de memoria de Wechsler - tercera edición.

Tabla 23. Resultados estadísticos detallados del modelo de regresión lineal múltiple en pacientes con PV utilizando el % de facilitación del PEM de APB tras el protocolo PAS (t0).

	PAS t0 (%)		
	Valor de beta	Valor de correlación	Valor de P
<i>Edad</i>	-0,159	-0,178	0,646
<i>UPDRS-III “off”</i>	-0,020	-0,028	0,944
<i>MDRS_Atención</i>	-0,004	-0,004	0,992
<i>MDRS_Memoria</i>	0,138	0,132	0,736
<i>WMS-III – Recuerdo diferido</i>	0,093	0,705	0,023*

* Diferencia estadísticamente significativa.

Abreviaturas: PAS, estimulación asociativa pareada; UPDRS-III, escala unificada para la evaluación de EP - sección III; MDRS, escala de demencia de Mattis; WMS-III, escala de memoria de Wechsler - tercera edición.

SUMMARY OF RESULTS

1. Study of clinical features and ^{123}I -FP-CIT SPECT imaging in VP and PD.

1.1. Clinical results

In our study the mean age at symptom onset and the male/female ratio were higher in the VP group than in the PD group. The mean disease duration time was lower in VP patients. Hoehn and Yahr scale was higher in VP patients than in PD group.

Among the vascular risk factors observed, hypertension was more frequent in patients with VP than in the PD group. We also observed significant differences in the symptoms at onset: gait disorder was more prevalent in the VP group, whereas tremor was more frequent in the PD one. Rest and mixed tremor were more common in PD patients but we did not find significant differences in postural tremor. Most patients with VP developed gait disorder during the progression of the disease, which was significantly different from the PD group. Postural instability, falls, dysphagia and cognitive impairment were also more frequently observed in the VP group. After adjusting for age and sex, the differences in all these clinical features remained statistically significant. Gait freezing, urinary incontinence and emotional lability showed no significant difference between the two groups.

In the VP group, 73 patients (68.9%) received dopaminergic therapy, all of them receiving levodopa and 11 of them (10.4%) also receiving dopamine agonists. An improvement was seen in 35 of them (47.9%). In the PD group, 49 patients (17.6%) received treatment with levodopa, 33 (11.9%) with dopamine agonists and 196 (70.5%) with both, which was statistically different from VP group. All PD patients improved

after treatment. The mean equivalent dose of levodopa was 409.9 mg in the VP group and 706.6 mg in the PD group, which was also significantly different ($t=4.67$, $gl=85.17$, $P<0.001$).

Regarding neuroimaging findings (CT or MRI), normal scans were described only in the PD group. Evidence of vascular lesions was seen on neuroimaging studies in both groups, but was significantly more common in the VP group (white matter disease: 89.6% in VP vs. 21.5% in PD; lacunar strokes: 78.3% in VP vs. 7.3% in PD; territorial infarction: 15.1% in VP vs 0% in PD; all $P_s<0.001$).

1.2. SPECT I^{123} -FP-CIT: Qualitative analyses

Table 1 shows the distribution of normal and abnormal scans between VP and PD patients. Qualitatively ^{123}I -FP-CIT SPECT images were normal in 32.5% of patients with VP and abnormal in all patients with PD.

Table 1. Qualitative analysis of ^{123}I -FP-CIT SPECT images in patients with VP and PD.

^{123}I -FP-CIT SPECT images	VP GROUP (n=80)	PD GROUP (n=171)
Normal, n (%)	26 (32.5%)	0 (0%)
Abnormal, n (%)	54 (67.5%)	171 (100%)

$\chi^2=61.99$, $df=1$, $P<0.001$

Tables 2 and 3 show the distribution of VP and PD patients in the 2 different scoring systems. In the standardized scoring analyses, visual scores 0 and 1 mainly grouped VP patients while visual scores 2 and 3 mostly included patients with PD. However, in the new developed scoring system, visual scores 0, 1, and 2 mainly grouped VP patients while visual score 3 mostly included patients with PD. As shown

in Tables 4 and 5, considering this tendency to the grouping, visual score results were transformed into a new dichotomous variable with two possible patterns: VP pattern and PD pattern.

Table 2. Distribution of patients with VP and PD in the standardized ^{123}I -FP-CIT SPECT visual score.

STANDARDIZED VISUAL SCORE	VP GROUP (n=80)	PD GROUP (n=171)
0	26 (100%)	0 (0%)
1	35 (71.4%)	14 (28.6%)
2	15 (12.2%)	108 (87.8%)
3	4 (7.5%)	49 (92.5%)

$\chi^2=127.26$, $df=3$, $P<0.001$

0: Bilateral normal uptake, 1: Uptake is asymmetrical with normal or almost normal putamen activity in one hemisphere and a more marked change on the other side. 2: Uptake is significantly reduced in the putamen on both the right and left sides 3: Uptake is virtually absent from both putamen and caudate nuclei at each side of the brain

Table 4. Distribution of patients with VP and PD in the two patterns of the standardized visual score.

VISUAL SCORE PATTERNS	VP GROUP (n=80)	PD GROUP (n=171)
VP pattern (0,1)	61 (81.3%)	14 (18.7%)
PD pattern (2,3)	19 (10.8%)	157 (89.2%)

$\chi^2=120.50$, $df=1$, $P<0.001$

Table 3. Distribution of patients with VP and PD in the new developed ^{123}I -FP-CIT SPECT visual score.

NEW DEVELOPED VISUAL SCORE	VP GROUP (n=80)	PD GROUP (n=171)
0	26 (100%)	0 (0%)
1	14 (93.3%)	1 (6.7%)
2	27 (100%)	0 (0%)
3	13 (7.1%)	170 (92.9%)

$\chi^2=191.08$, $df=3$, $P<0.001$

0: Bilateral normal uptake, 1: Mild or moderate homogeneous and bilateral decreased striatal uptake, 2: Focal deficit of tracer accumulation on any striatal region or homogeneous unilateral striatal diminished uptake. 3: Symmetric or asymmetric striatal reduced uptake, more pronounced in putamen than in caudate, showing a rostrocaudal gradient, with or without other irregular associated defects.

Table 5. Distribution of patients with VP and PD in the two patterns of the new developed visual score.

VISUAL SCORE PATTERNS	VP GROUP (n=80)	PD GROUP (n=171)
VP pattern (0,1,2)	67 (98.5%)	1 (1.5%)
PD pattern (3)	13 (7.1%)	170 (92.9%)

$\chi^2=190.84$, $df=1$, $P<0.001$

1.3. SPECT ^{123}I -FP-CIT: Semiquantitative analyses

DAT density expressed as specific/non-specific ^{123}I -FP-CIT SPECT uptake ratios was significantly higher in the most affected putamen and caudate and striatum ipsilateral to the most affected putamen in patients with VP compared with the PD group (Figure 2). The putaminal area showed the greatest difference in DAT density between the two groups. The putamen/caudate ratio was also higher in VP patients. The mean asymmetry index was higher in the PD group, showing the presence of a more symmetric ^{123}I -FP-CIT uptake in basal ganglia in VP patients.

In each group separately, we compared age, disease duration time, Hoehn and Yahr scale and clinical features both in patients with and without SPECT. No statistically significant differences were found in the VP group. In PD patients, we found significant differences in age ($t=4.31$, $df=278$, $P<0.001$) and disease duration time ($t=4.09$, $df=178.77$, $P<0.001$). Since PD patients who underwent ^{123}I -FP-CIT SPECT seemed to be younger and with shorter disease duration time, we analysed the features of the scans in this cohort and we found that higher age and disease duration time corresponded to lower putamen uptake (Spearman $\rho=-0.311$, $P<0.001$) and lower caudate uptake (Spearman $\rho=-0.341$, $P<0.001$). Therefore the subjects who underwent SPECT are generally less affected than the general PD population.

SUMMARY OF RESULTS

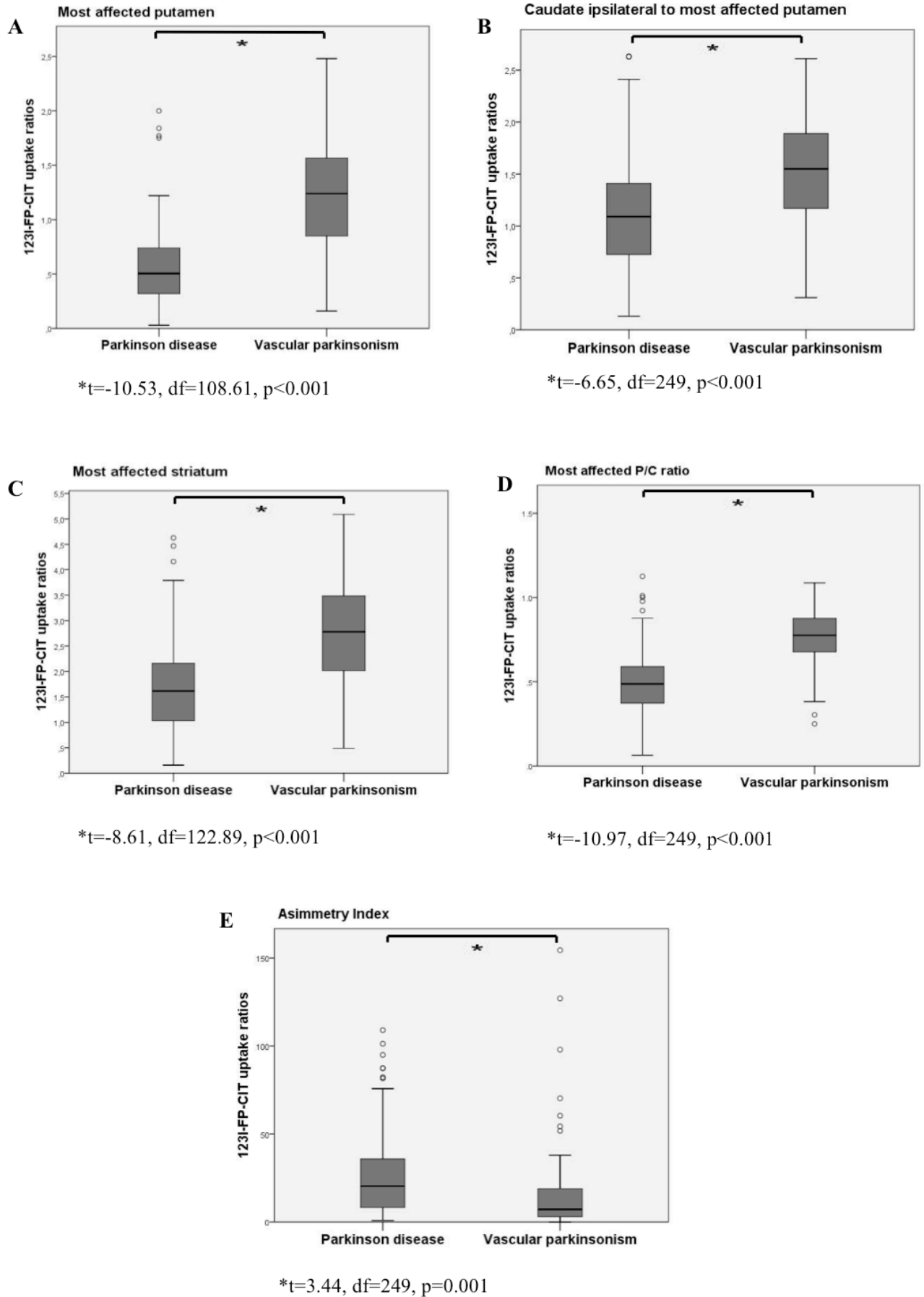


Figure 2 A,B,C. Dopamine transporter density expressed as specific/nonspecific ^{123}I -FP-CIT uptake ratios in the most affected putamen, ipsilateral caudate and ipsilateral striatum in patients with VP and PD. **D.** Putamen/caudate ratio in patients with VP and PD. **E.** Asymmetry index in patients with VP and PD.

1.4. *SPECT I^{123} -FP-CIT: Cluster analysis*

Three main groups were observed in the imaging clustering:

- Cluster number 1 showed small asymmetry between both striata (asymmetry index 6.39). Putamen and caudate uptake ratios were rather high (1.48 and 1.94, respectively).
- Cluster number 2 was characterised by a medium asymmetry index (19.39), low level of the most affected putamen uptake ratio (0.58) and slightly decreased ipsilateral caudate uptake ratio (1.10).
- Cluster number 3 was characterised by a high asymmetry index (74.44) and very low levels of both most affected putamen and ipsilateral caudate specific uptake ratios (0.27 and 0.61, respectively).

As shown in Table 6, cluster 1 was mostly made up of VP patients, whereas clusters 2 and 3 mainly included PD patients.

Table 6. *Distribution of patients with VP and PD in the imaging clusters*

IMAGING CLUSTERS	VP GROUP (n=80)	PD GROUP (n=171)
1	47 (79.7%)	12 (20.3%)
2	27 (17.2%)	130 (82.8%)
3	6 (17.1%)	29 (82.9%)

χ^2 linear=55.63, df=1, $P<0.001$ (Rho=-0.486, $P<0.001$)

In a similar way to visual analyses, imaging clusters were divided into 2 patterns: VP pattern (cluster 1) and PD pattern (clusters 2 and 3) (Table 7).

Table 7. Distribution of VP and PD patients in the two imaging cluster patterns.

IMAGING CLUSTER PATTERNS	VP GROUP (n=80)	PD GROUP (n=171)
VP pattern (cluster 1)	47 (79.7%)	12 (20.3%)
PD pattern (clusters 2, 3)	33 (17.2%)	159 (82.8%)

$$\chi^2=81.12, df=1, P<0.001$$

As shown in Table 8, analyses by patterns of the new developed visual score showed the highest accuracy in differentiating VP from PD, compared with qualitative analyses expressed as normal/abnormal imaging, standardized visual score and imaging cluster patterns.

Table 8. Accuracy of qualitative analysis of normal ¹²³I-FP-CIT SPECT images, standardized and new visual scores patterns and imaging cluster patterns in differentiating VP from PD.

Accuracy (%) (95% CI)	Qualitative (normal/abnormal) ^a	Standardized visual score (visual score patterns [0,1/2, 3]) ^b	New visual score (visual score patterns [0,1,2 / 3]) ^c	Quantitative (imaging cluster patterns [1 / 2,3]) ^d
Sensitivity	32.5 (23.2-43.4)	76.2 (65.9-84.2)	83.7 (74.2-90.3)	58.7 (47.8-68.9)
Specificity	100 (97.8-100)	91.8 (86.7-95.1)	99.4 (96.8-99.9)	93 (88.1-95.9)
Positive predictive value	100 (87.1-100)	81.3 (71.1-88.5)	98.5 (92.1-99.7)	79.6 (67.7-88)
Negative predictive value	76 (70-81.1)	89.2 (83.8-93)	92.9 (82.2-95.8)	82.8 (76.8-87.5)

^aQualitative ¹²³I-FP-CIT SPECT analyses expressed as normal and abnormal imaging. ^bStandardized visual score dichotomised in VP pattern (visual scores 0, 1) and PD pattern (visual score 2, 3). ^cNew developed visual score dichotomised in VP pattern (visual scores 0, 1, 2) and PD pattern (visual score 3). ^dImaging clusters dichotomised in VP pattern (cluster 1) and PD pattern (clusters 2, 3).

1.5. Clinical features related to neuroimaging findings

Clinical features related to structural neuroimaging results (CT or MRI)

Among clinical features analysed in VP patients, by searching for a correlation with the neuroimaging findings we found the following results:

- Patients with subcortical and periventricular white matter disease had postural instability more frequently ($\chi^2=7.48$, $df=1$, $P=0.02$; OR=5.75, 95% CI=1.47-22.39).
- Patients with lacunar strokes had falls more frequently ($\chi^2=7.32$, $df=1$, $P=0.01$; OR=3.61, 95% CI=1.38-9.42).
- Patients with territorial infarction presented a lower response to treatment ($\chi^2=6.68$, $df=1$, $P=0.01$; OR=0.09, 95% CI=0.01-0.79).

Clinical features related to ^{123}I -FP-CIT SPECT results

Among clinical features analysed in VP patients, we only found a correlation between the visual score patterns and the presence of falls, such that, VP patients with PD visual score pattern showed a lower probability of suffering falls ($\chi^2=5.36$, $df=1$, $P=0.02$; OR=0.25, 95% CI=0.72-0.85). Binary logistic regression was further assessed adjusting for age and sex with a significant result for the presence of falls ($P=0.03$).

Structural neuroimaging findings related to the ^{123}I -FP-CIT SPECT pattern

No association was found between vascular lesions and ^{123}I -FP-CIT SPECT patterns in the VP group.

2. Study of cognitive impairment and neuropsychological profile in VP.

2.1. *Clinical results*

The analysis showed no significant differences among the 3 groups with respect to age or sex. Likewise, we did not find significant differences between the 2 groups of patients (VP and PD) in severity of motor symptoms (UPDRS-III and Hoehn and Yahr scale). Patients in the PD group had longer disease duration and lower age at onset of symptoms than VP patients. The cardiovascular risk score differed greatly among the 3 groups, being significantly higher in VP patients compared with the other 2 groups (PD and HC) in the post-hoc analysis; we did not find a significant difference between PD and HC in this item.

The neurological examination showed that the presence of pyramidal signs was more prevalent in VP, with a statistically significant result. In the post-hoc analysis, the presence of pyramidal signs was more common in VP compared with the other 2 groups (PD and HC), with no significant differences between PD and HC.

The tandem gait test demonstrated a significant difference in instability in the mediolateral plane among the three groups, but the difference did not remain significant in the post-hoc analyses between PD and VP.

With respect to treatment, 8 out of the 12 VP patients received dopaminergic therapy, all of them with L-dopa. All PD patients were receiving treatment, 14 (93.3%) with L-dopa and 10 (66.7%) also with DA. The L-dopa equivalent daily dose was 450 mg (250-750) in the VP group and 742 mg (621-971) in the PD group, which was significantly different.

A statistically significant difference was observed in four domains of the NMSQ (sleep/fatigue and perception/hallucinations in PD vs. HC and PD vs. VP, miscellaneous in PD vs. HC, and attention/memory, which did not reach a significant result in the post-hoc analysis). The remaining five categories (gastrointestinal, mood/cognition, cardiovascular, sexual function and urinary) showed no statistical differences. The total score showed that these symptoms were more frequent in PD than in VP, and in both groups were more prevalent than in HC. However, we only obtained a statistically significant result in the post-hoc analysis in PD vs. HC, but not among the other groups.

2.2. Neuropsychological results

In general, VP patients had worse results in all exams applied. As average, both PD group and HC scored above the cut-off (123 points) in the MDRS, lower in the case of PD patients (median [IQR]: 132 [112-136]) than in controls (median [IQR]: 136 [132-139]), although this difference was not statistically significant. Significant differences were only seen in the MDRS between VP and HC, both in the total score and in each one of the cognitive domains except conceptualization, but not between VP and PD patients. Likewise, in the interference and inhibitory control subitems of the FAB, the category fluency task (buying) and the Spontaneous Clock Drawing Test, differences were found only between VP and HC. In the short form of the Boston Naming Test differences were seen in VP vs. PD and VP vs. HC. No significant difference among the three groups of subjects occurred in the Letter Verbal Fluency (P). In the copy of the Clock Test, we found a significant difference between PD and HC. The WMS-III Word Lists showed significant differences in delayed recall and percentage of retention between VP and HC only. No significant differences were found in immediate recall and recognition.

After applying multivariate analysis to adjust the result of each

neuropsychological test for age and disease duration in both groups of patients (PD vs. VP), we observed significant differences in the MDRS, both in the total score and in each one of the cognitive domains except memory. We also obtained significant differences in the short form of the Boston Naming Test and the interference subitem of the FAB. We did not find significant differences in the inhibitory subitem of the FAB, the Word Lists, Verbal Fluency or Clock Test.

3. Study of the pathophysiology of VP using TMS and its correlation with neuropsychological profile.

3.1. TMS and electrical intensities

VP patients showed lower FDI RMT, lower AMT, lower 1mV MEP intensity in FDI and lower 1mV MEP intensity in APB than healthy controls (RMT: $t_{22}=2.84$, $P=0.009$; AMT: $t_{22}=2.24$, $P=0.035$; 1 mV FDI MEP: $t_{22}=2.46$, $P=0.022$; 1 mV APB MEP: $t_{15,94}=2.53$, $P=0.022$), whereas non-significant differences were found for the electrical stimulus.

3.2. SEPs latencies

Mean \pm SD value of N20 latency was 20.56 \pm 2.08 ms in VP patients and 19.94 \pm 1.32 ms in healthy controls. These results were not significantly different between groups ($t_{16}=-0.773$, $P=0.451$).

3.3. PAS

At baseline, APB RMT was lower in VP patients compared to healthy controls ($P=0.031$). However, no significant changes in APB RMT after PAS were found in VP patients ($F_{3,30}=0.623$; $P=0.606$). Healthy controls showed a reduction in RMT after PAS but failed to reach statistical significance ($F_{3,33}=2.740$; $P=0.059$).

Figure 3 shows PAS-induced effects on APB MEP in VP patients and controls. A significant *time x group* interaction was found ($F_{3,22}=5.730$; $P=0.005$). *Post-hoc* tests revealed that PAS caused a statistically significant facilitation in APB MEP amplitudes in controls at t_0 ($P=0.029$), t_{10} ($P=0.014$) and t_{20} ($P=0.026$). No statistically significant changes in APB MEP were observed at any specific time in VP patients (t_0 $P=0.71$, t_{10} $P=0.111$, t_{20} $P=0.319$). The three-way interaction of *time x muscle x group* was not

significant ($F_{3,63}=0.987$; $P=0.405$). To explore exclusively within-group effects, we computed separate two-way ANOVAs for each group, with ‘time’ and ‘muscle’ as within-subject factors. In VP patients, ANOVA showed that the main effect for the factor ‘time’ remained not significant ($F_{3,30}=0.291$; $P=0.832$); this analysis also revealed a non-significant *time x muscle* interaction ($F_{3,30}=0.589$; $P=0.378$), indicating that there was no difference in the PAS-induced effect in APB and FDI MEPs. In controls ANOVA demonstrated both a main effect for the factor ‘time’ ($F_{3,33}=3.224$; $P=0.035$) and *time x muscle* interaction ($F_{3,33}=6.848$; $P=0.001$), indicating a topographic specificity of PAS in APB MEP.

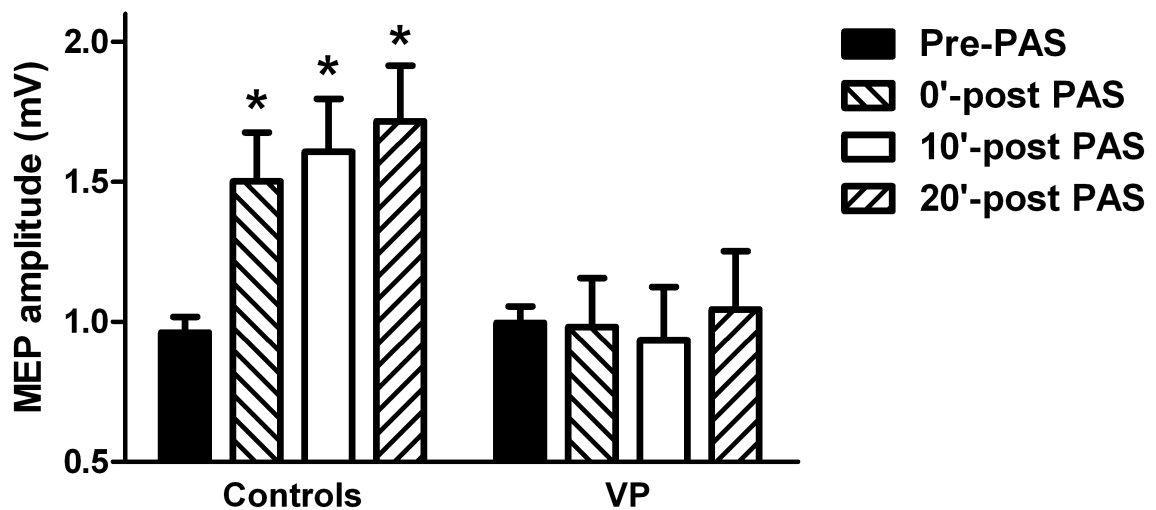


Figure 3. Representation of sensorimotor plasticity after using a paired associative stimulation (PAS) protocol performed in VP patients and healthy subjects, up to 20 min after the end of the protocol. Results are expressed in $mV \pm SEM$.

* Statistically significant difference comparing the conditioned MEP to the test MEP, $P < 0.05$.

3.4. SAI

In SAI, repeated measures ANOVA showed main effect of ‘time’ ($F_{4,88}=11.23$; $P < 0.001$) but not *time x group* interaction ($F_{4,22}=1.12$; $P=0.349$). Healthy controls

showed significant inhibition at 20ms ($P=0.002$) and 22ms ($P=0.025$). Conversely, VP patients did not showed significant inhibition at any ISI ($P>0.524$) (Figure 4).

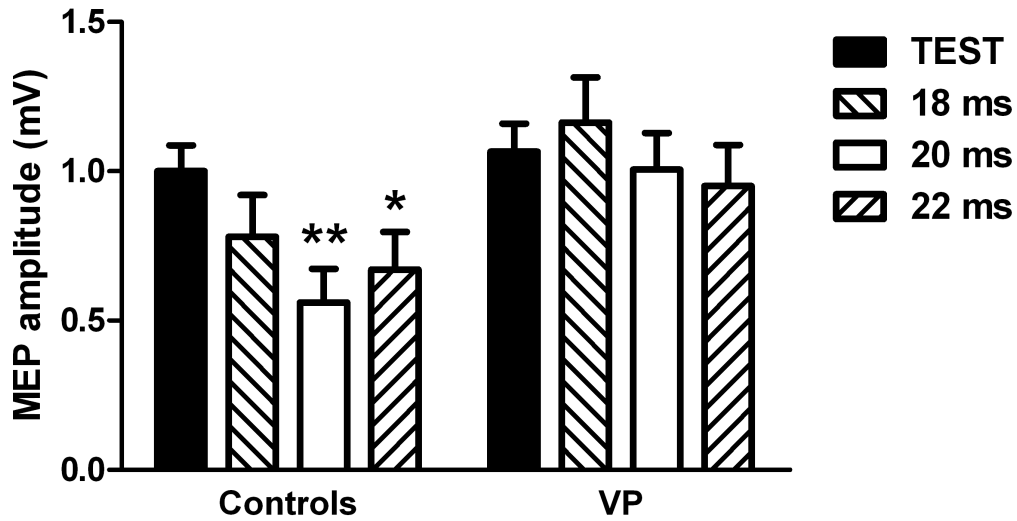


Figure 4. Representation of short afferent inhibition protocol (SAI) performed in VP patients and healthy subjects. Results are expressed in $mV \pm SEM$.

*Statistically significant difference comparing the conditioned MEP to the test MEP, $P<0.05$, ** Statistically significant difference comparing the conditioned MEP to the test MEP, $P<0.01$.

3.5. SICI/ICF/LICI

In SICI/ICF, repeated measures ANOVA showed a significant main effect of ‘time’ ($F_{4,88}=4.98$, $P=0.004$) and significant *time x group* interaction ($F_{4,22}=4.40$, $P=0.003$). Significant SICI was observed in controls at 2ms ($P=0.027$) while significant facilitation of MEP occurred at 10ms ($P=0.003$) and 12ms ($P=0.006$). Contrarily, SICI/ICF was not observed in VP patients ($P>0.122$) (Fig. 5A and 5B). In LICI, we found main effect of ‘time’ ($F_{3,66}=10.591$, $P<0.001$) but *time x group* interaction was not significant ($F_{3,22}=0.991$, $P=0.403$). Repeated measures t-test showed significant inhibition in both groups at 100 and 150ms ($P>0.122$) (Fig. 5C).

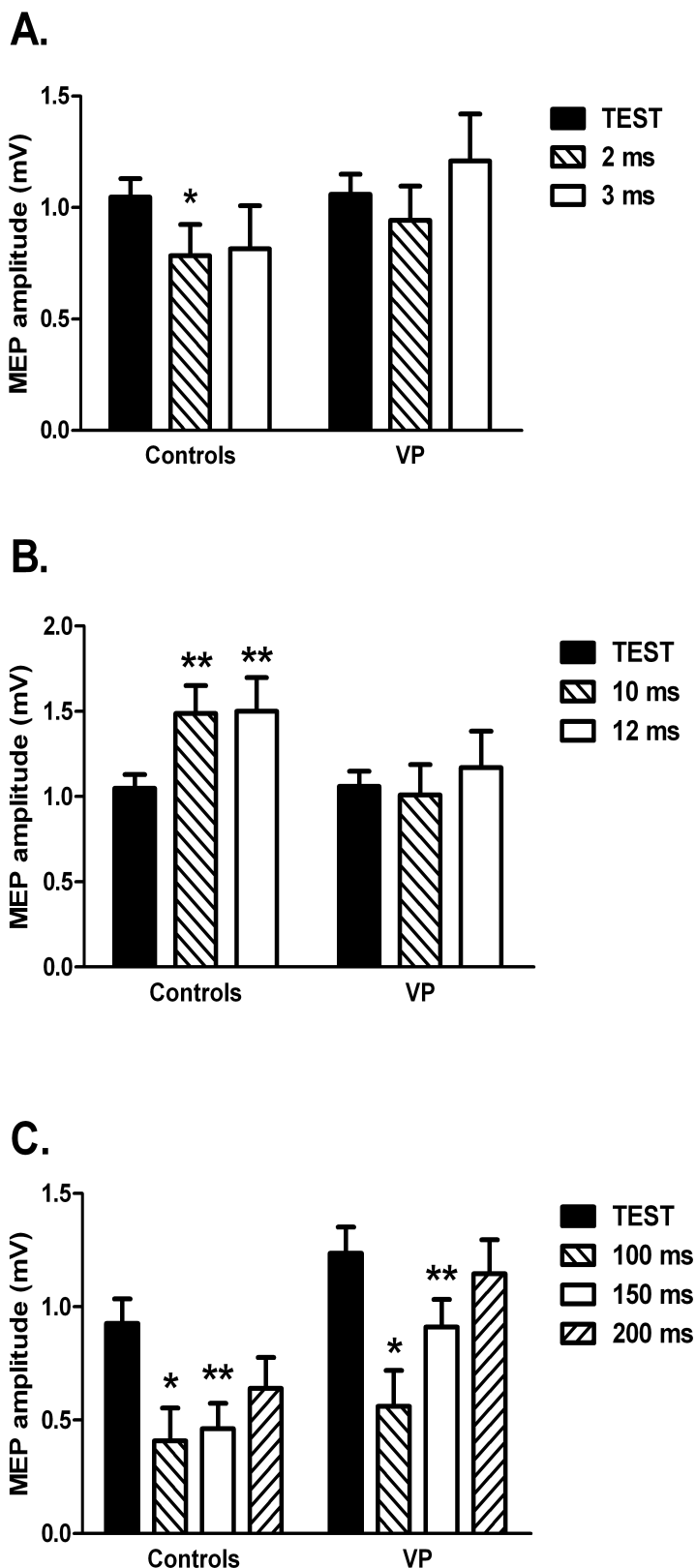


Figure 5. Representation of short intracortical inhibition protocol (SICI) (A), intracortical facilitation protocol (ICF) (B) and intracortical inhibition protocol (LICI) (C) performed in VP patients and controls. Results are expressed in $\text{mV} \pm \text{SEM}$.

**Statistically significant difference comparing the conditioned MEP to the test MEP, $P < 0.05$, ** Statistically significant difference comparing the conditioned MEP to the test MEP, $P < 0.01$.*

3.6. CSP

Mean \pm SD value of CSP was 112.45 \pm 20.97 ms in VP patients and 134.68 \pm 28.36 ms in healthy controls. This analysis demonstrated a significant shortening of CSP in VP compared to healthy controls ($t_{22}=2.15$, $P=0.043$).

3.7. Neuropsychological tests

VP patients showed significant worse performance in all the Mattis dementia rating scale (MDRS) subtests, except conceptualisation. In addition, VP patients showed worse results in verbal memory (delayed recall) and executive tests (semantic fluency). No significant differences among groups occurred in the Go-no-go test, Letter verbal fluency (P), Clock drawing test or Boston naming test.

3.8. Neurophysiological to neuropsychological correlation in VP

TMS values included in the correlation analyses were the mean value of SICI, the mean value of ICF, the mean value of SAI, the CSP and the t0 of APB MEP amplitude in the PAS protocol. Neuropsychological tests included were the attention, initiation/perseveration, construction and memory domains of the MDRS, the total score of the MDRS, semantic fluency and the delayed recall from the WMS-III. No correlations were observed between any of the pathological neuropsychological tests and the mean value of ICF or the CSP. However, we observed that some of the neuropsychological tests were correlated with the mean value of SICI, the mean value of SAI and the t0 of APB MEP amplitude of the PAS protocol. Detailed results of correlation analyses are shown in Table 9. Next, all neuropsychological tests correlating with the TMS paradigms were included in a multiple regression analysis with the TMS parameter as the dependent variable, adjusting for age and UPDRS-III in ‘off’ state. To avoid collinearity, only the total score of the MDRS was included in the model when a

significant correlation was found at the same time with the total score of this scale and any of its domains. This analysis showed that the delayed recall from the WMS-III remained with a significant correlation with the mean value of SAI (adjusted $R^2=0.341$, $P=0.045$) and t0 of APB MEP amplitude in the PAS protocol (adjusted $R^2=0.434$, $P=0.023$), as well as the total score of the MDRS did with the mean value for SICI (adjusted $R^2=0.478$, $P=0.016$). In controls we found a negative correlation between the mean value of SICI and the memory domain of MDRS but it did not remain statistically significant after adjusting for age.

Table 9. Neurophysiological to neuropsychological correlations in VP patients.

Neuropsychological tests	Mean value of SICI (%)		Mean value of ICF (%)		CSP		Mean value of SAI (%)		PAS t0 (APB) (%)	
	<i>R value</i>	<i>P value</i>	<i>R value</i>	<i>P value</i>	<i>R value</i>	<i>P value</i>	<i>R value</i>	<i>P value</i>	<i>R value</i>	<i>P value</i>
GLOBAL EFFICIENCY										
<i>MDRS - Attention</i>	-0.434	0.182	-0.060	0.861	-0.106	0.756	-0.670	0.024*	0.647	0.032*
<i>MDRS-Initiation/Persever.</i>	-0.584	0.059	-0.138	0.686	-0.340	0.306	-0.377	0.253	0.602	0.050
<i>MDRS - Construction</i>	-0.631	0.037*	-0.020	0.954	-0.070	0.839	-0.696	0.017*	0.596	0.053
<i>MDRS - Memory</i>	-0.400	0.223	0.055	0.872	-0.239	0.479	-0.520	0.101	0.699	0.017*
<i>MDRS – Total score</i>	-0.615	0.044*	-0.041	0.905	-0.196	0.564	-0.615	0.044*	0.601	0.050
EXECUTIVE FUNCTION										
<i>Semantic fluency</i>	-0.546	0.082	-0.083	0.809	-0.252	0.454	-0.220	0.515	0.450	0.165
VERBAL MEMORY										
<i>WMS-III – Delayed recall</i>	-0.334	0.315	0.056	0.871	-0.088	0.797	-0.757	0.007*	0.743	0.009*

DISCUSIÓN GENERAL

En este apartado se pretende discutir de forma global los resultados obtenidos en los tres trabajos originales que componen la presente tesis doctoral. De igual modo, se tratará de situar estos resultados dentro del contexto clínico, de imagen y fisiopatológico actual del PV, enfatizando su aportación al conocimiento de la enfermedad.

Como se ha comentado anteriormente, el PV es una enfermedad que en la literatura presenta descrita gran heterogeneidad en cuanto a características clínicas, neuropsicológicas, resultados de neuroimagen y respuesta a tratamiento entre un estudio y otro. Por otra parte, existe poca información acerca de las consecuencias funcionales que sobre la corteza cerebral producen las lesiones vasculares causantes del PV.

En general los estudios realizados previamente incluyen un bajo número de pacientes. Una aportación importante de nuestro estudio clínico y de neuroimagen es que se trata del estudio con mayor número de pacientes con PV incluidos hasta la fecha. Por otra parte, existen muy pocos trabajos acerca del perfil de afectación neuropsicológica en el PV, así como acerca del estudio de la excitabilidad cortical y la integración sensitivomotora mediante el empleo de EMT. Nuestro estudio aporta datos novedosos en este aspecto.

Como comentaremos más detalladamente a continuación, los resultados del presente estudio muestran que las características clínicas de los pacientes con PV son diferentes de las de los pacientes con EP. Por otra parte, en cuanto al SPECT I¹²³-FP-CIT aportamos una nueva escala visual que muestra mayor sensibilidad y especificidad con respecto a la escala visual estandarizada y el análisis semicuantitativo para el diagnóstico de PV y su diferenciación con EP. Asimismo, hemos encontrado que los pacientes con PV presentan deterioro cognitivo con más frecuencia que los sujetos

sanos de igual edad y que el perfil de afectación neuropsicológica implica más dominios de los que se pensaba previamente. Finalmente, hemos encontrado que existe alteración en distintos protocolos de EMT en el PV, de forma que parece existir una alteración en la integración sensitivomotora y en los circuitos cortico-tálamo-corticales en dicha enfermedad que contribuirían a comprender mejor su fisiopatología.

A continuación, se detallarán dentro de esta discusión los aspectos más específicos de los resultados obtenidos en los diferentes estudios.

1. Estudio de características clínicas y SPECT con I¹²³-FP-CIT en pacientes con PV

1.1. Características clínicas diferenciales entre PV y EP

En este trabajo, al igual que en estudios previos, hemos encontrado una serie de características demográficas y clínicas que ayudan a diferenciar PV de EP. En primer lugar, se observaron diferencias significativas en cuanto a la distribución por sexos. Como se ha encontrado en otros estudios (*Chang CM y col., 1992; Yamanouchi H y col., 1997; Winikates J y col., 1999; Demirkaran M y col., 2001*) la relación varón/mujer fue mayor en el grupo de PV. Estos resultados sugieren que los hombres tienen un mayor riesgo de desarrollar PV que las mujeres. También se observaron diferencias significativas en la edad de inicio de los síntomas y la duración de la enfermedad. Winikates y Jankovic (*Winikates J y col., 1999*) compararon 69 pacientes con PV y 277 pacientes con EP. Concluyeron que los pacientes con PV eran en promedio 8,6 años mayores que los pacientes con EP y que la duración de la enfermedad era menor (0,82 años). Estas diferencias se han confirmado también en otros estudios (*Critchley, 1929; Firzgerald P y col., 1989; Demirkaran M y col., 2001; Jellinger KA y col., 2002*). En nuestro trabajo hemos encontrado diferencias aún mayores, con una edad de inicio 17,3 años superior y un tiempo de duración de la enfermedad 4,4 años menor en el grupo de PV. Sin embargo, también hay que tener en cuenta que los pacientes con EP vistos en nuestro centro son en promedio ligeramente más jóvenes que los descritos en la población general, lo cual puede generar diferencias mayores entre los dos grupos.

La mayor prevalencia de factores de riesgo vascular en pacientes con PV también ha sido descrito previamente. Varios autores (*Chang CM y col., 1992;*

Inzelberg y col., 1994; Winikates J y col., 1999; Demirkaran M y col., 2001; Sibon I y col., 2004) han encontrado que la hipertensión es significativamente más frecuente en el grupo de PV que en pacientes con EP, mientras que no hay datos claros sobre el tabaquismo o la hipercolesterolemia como factores de riesgo para PV (*Sibon I y col., 2004*). En nuestro trabajo también hemos analizado la prevalencia de hipertensión arterial y hemos encontrado resultados similares.

En este estudio, las características clínicas del PV al inicio y durante el curso clínico fueron similares a los descritos por Critchley y otros autores (*Critchley, 1929; Firzgerald P y col., 1989; Yamanouchi H y col., 1997*). Hemos encontrado que el síntoma de inicio más común en la EP fue el temblor, mientras que los pacientes con PV comenzaban en su mayoría con trastorno de la marcha. En los pacientes con PV apareció con más frecuencia trastorno de la marcha, inestabilidad postural y caídas y experimentaron con menor frecuencia temblor, en comparación con los pacientes con EP. Aunque estos resultados podrían explicarse en parte por la diferencia de edad entre los pacientes con EP y PV en nuestra población, las diferencias se mantuvieron estadísticamente significativas tras ajustar por edad y sexo.

De acuerdo con la literatura previa (*Firzgerald P y col., 1989; Winikates J y col., 1999; Demirkaran M y col., 2001; Zijlmans JC y col., 2004; Constantinescu R y col., 2007; Gupta D y col., 2011*), nuestros pacientes respondieron con menos frecuencia al tratamiento con levodopa que los pacientes con EP. Aproximadamente la mitad de ellos no mejoró con dicho tratamiento. Sin embargo, teniendo en cuenta que existe una proporción de aproximadamente un 50% de pacientes que sí presentan respuesta a tratamiento, en casos dudosos debe considerarse una prueba terapéutica con levodopa.

1.2. Características de neuroimagen estructural diferenciales entre PV y EP

De acuerdo con los criterios diagnósticos, el 100% de nuestros pacientes con PV presentaron lesiones vasculares en neuroimagen. Se obtuvieron pruebas de neuroimagen normales sólo en pacientes con EP (75,7% de pacientes). Los hallazgos en las pruebas de neuroimagen estructural (TC o RM craneal) con respecto a la presencia de lesiones vasculares fueron divididas en tres categorías: lesiones de sustancia blanca subcortical o periventricular (leucoaraiosis), lesiones lacunares e infartos territoriales o estratégicos. De acuerdo con la literatura previamente publicada (*Winikates J y col., 1999; Sibon I y col., 2004; Rampello L y col., 2005; Zijlmans JC y col., 2007*) los hallazgos predominantes de neuroimagen en nuestro estudio en pacientes con PV fueron lesiones de sustancia blanca en un 89,6% de pacientes, seguido de ictus lacunares en un 78,3% y, menos frecuentemente, infartos territoriales en un 15,1% de pacientes.

1.3. Características de SPECT I¹²³-FP-CIT diferenciales entre PV y EP

En este trabajo el análisis cualitativo del SPECT I¹²³-FP-CIT fue patológico en alrededor de dos tercios de los pacientes con PV. Esta proporción de imágenes patológicas fue mayor que en estudios previos (*Gerschlager W y col., 2002; Lorberboym y col., 2004*). Para tratar de encontrar mayores diferencias en el resultado del SPECT I¹²³-FP-CIT entre los pacientes con PV y EP, se utilizaron 2 escalas visuales diferentes, una de uso estándar (*Benamer TS y col., 2000*) y otra nueva escala desarrollada por los médicos nucleares de nuestro centro, compuesta por 4 puntuaciones diferentes:

- ❖ 0: Captación normal bilateral.
- ❖ 1: Disminución homogénea de la captación bilateral en grado leve-moderado.

- ❖ 2: Defecto limitado y abrupto en cualquier región estriatal (2A) y/o disminución homogénea de la captación en un estriado (2B).
- ❖ 3: Hipocaptación simétrica/asimétrica, más severa en los putámenes, con gradiente de afectación rostrocaudal, con o sin defectos delimitados ó irregulares en cualquier región de los estriados.

En cuanto al análisis semicuantitativo, se calculó el índice de captación específica de cada región del estriado, los cocientes putamen/caudado, así como los índices de asimetría. Se realizó asimismo un análisis de conglomerados empleando estos resultados cuantitativos, obteniendo 3 grupos diferentes.

Nuestros resultados mostraron que los patrones de escala visual desarrollados en nuestro centro presentaban una mayor precisión en términos de sensibilidad y especificidad para la diferenciación de PV y EP, en comparación con los conglomerados de imagen, la escala visual estandarizada y el análisis cualitativo normal/patológico. Aunque inicialmente podría esperarse que el enfoque semicuantitativo proporcionara una mayor exactitud para la diferenciación de ambas patologías, la explicación para la mejor precisión de la evaluación mediante escala visual está probablemente relacionada con la distribución de las alteraciones en la captación estriatal en el PV, ya que éstas son muy irregulares, tanto en distribución como en tamaño. El uso de "regiones de interés" que comprenden la cabeza del núcleo caudado o el putamen completo, no son capaces de reflejar los cambios heterogéneos que se producen en el PV, sin embargo, estos cambios sí pueden ser detectados por los análisis visual realizado por el médico nuclear.

Tras comparar las características clínicas y la respuesta a levodopa con los resultados del SPECT I¹²³-FP-CIT (análisis cualitativo dicotómico [normal/patológico], escalas visuales, conglomerados de imagen), sólo encontramos asociación entre la escala visual y la presencia de caídas.

Muchos estudios (*Gerschlager W y col., 2002; Lorberboym y col., 2004; Zijlmans y col., 2010*) afirman que la captación estriatal de I¹²³-FP-CIT en el PV es normal o se encuentra sólo levemente disminuida. Sin embargo, Zijlmans y col. (*Zijlmans y col., 2010*) también describieron que el déficit dopaminérgico en pacientes con PV a veces puede ser tan marcado como en pacientes con EP. Contrafatto y col. (*Contrafatto y col., 2012*) han publicado recientemente que el índice de asimetría suele ser significativamente mayor en pacientes con EP en comparación con PV, aunque en ocasiones también puede encontrarse un índice de asimetría elevado en el PV (*Zijlmans y col., 2010*). En nuestro estudio también hemos encontrado mayor índice de captación en caudado y putamen en pacientes con PV, así como un mayor ratio putamen/caudado en comparación con pacientes con EP. El índice de asimetría en nuestros pacientes fue significativamente mayor en el grupo de EP que en PV.

2. Estudio de perfil de deterioro cognitivo y de afectación neuropsicológica en PV

En nuestro estudio hemos encontrado una mayor frecuencia de deterioro cognitivo en PV con respecto a sujetos sanos de edad y sexo similar. Estos datos son consistentes con estudios previos que han reportado que el deterioro cognitivo es un hallazgo frecuente en PV (*Yamanouchi H y col., 1997; Zijlmans y col., 2004; Santangelo y col., 2010*). En cuanto al perfil de deterioro cognitivo, como hemos comentado previamente, el estudio de Santangelo y col. (*Santangelo y col., 2010*) es uno de los pocos que ha evaluado la relevancia de las lesiones vasculares en la determinación del perfil de afectación neuropsicológica en pacientes con PV mediante la aplicación de pruebas estandarizadas, aunque únicamente evaluaron funciones ejecutivas y memoria. Estos autores encontraron que, a pesar de que los pacientes con EP tenían un inicio más temprano y una duración más larga de la enfermedad, los pacientes con anomalías vasculares tenían disfunción ejecutiva más grave, no encontrando diferencias significativas en tareas de memoria.

En nuestro estudio hemos analizado el perfil cognitivo de pacientes con PV mediante diferentes tests neuropsicológicos. Los dominios estudiados fueron: funciones cognitivas globales (escala de demencia de Mattis), funciones ejecutivas (*Go-no-go* de la *FAB*, fluencia verbal fonológica/semántica, dibujo espontáneo del reloj), memoria verbal (listas de palabras de la WMS-III), lenguaje (test de denominación de Boston) y función visuoespacial (copia del reloj). Hemos encontrado que los pacientes con PV presentan un patrón global de disfunción cognitiva en comparación con sujetos sanos de similar edad, incluyendo función ejecutiva, memoria verbal y lenguaje. En el caso específico de la memoria verbal, encontramos diferencias significativas sólo en el

recuerdo diferido, pero no en la memoria inmediata o reconocimiento. La función visuoespacial, evaluada mediante la copia del reloj, fue el único dominio con mayor afectación en pacientes con EP comparado con sujetos sanos.

Sin embargo, en este segundo trabajo sugerimos la posibilidad de que, en pacientes más jóvenes o en etapas menos avanzadas de la enfermedad, estos pacientes pudieran tener una afectación posiblemente menos global de funciones cognitivas. De hecho, en nuestro tercer trabajo, el cual será discutido a continuación, en el que usamos una muestra distinta de pacientes con PV, obtuvimos que estos presentaban un perfil neuropsicológico ligeramente diferente. En dicho estudio observamos mayor afectación ejecutiva y de memoria verbal con respecto a sujetos sanos, pero no se encontraron diferencias con respecto a lenguaje. Esto quizás se pueda poner en relación con el rango de edad de este grupo de pacientes que fue menor que en el estudio previo.

3. Estudio mediante EMT de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el PV y su correlación con las alteraciones neuropsicológicas

En este estudio hemos evaluado la integración sensitivomotora y los circuitos córtico-tálamo-corticales en pacientes con PV utilizando diferentes paradigmas de EMT. Nuestros principales hallazgos indican que los pacientes con PV muestran ausencia de potenciación a largo plazo inducida por el protocolo PAS y reducción de la inhibición en SAI. Además, estos pacientes muestran una disminución de ICIC y FIC, así como un PS acortado. Encontramos asimismo que una serie de alteraciones neuropsicológicas se correlacionaron con los resultados de la EMT. Pasamos a continuación a discutir más detalladamente estos resultados.

3.1. *Estudio de pulsos únicos de EMT*

Nuestros pacientes con PV mostraron un aumento de excitabilidad de la corteza motora, puesto de manifiesto por unos umbrales motores significativamente más bajos en comparación con controles sanos. La hiperexcitabilidad de la corteza motora se ha descrito previamente tanto en enfermedad de Alzheimer como en demencia vascular (*Alagona y col., 2004*), mientras que la mayoría de estudios no han encontrado diferencias significativas en este parámetro en EP (*Cantello y col., 2002*). En la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular se ha planteado la hipótesis de que la hiperexcitabilidad de la corteza motora puede ser consecuencia de una alteración en las conexiones glutamatérgicas (*Ferreri y col., 2003; Alagona y col., 2004*). Esta alteración en el PV podría representar un mecanismo común compartido con estas dos formas de demencia.

Por otra parte, la duración del PS fue más corto en PV en comparación con

controles. En otras enfermedades, tales como EP, se ha encontrado también un PS acortado comparado con sujetos sanos (*Cantello y col., 2002*). El mecanismo exacto implicado en la reducción de la duración del PS no está claro, pero hay evidencia a favor de un mecanismo mediado por receptores GABA_B. Esta alteración podría indicar por tanto una disfunción en este sistema de neurotransmisores.

3.2. Estudio de pulsos pareados de EMT

3.2.1. *ICIC y FIC en MI*

En nuestro estudio hemos encontrado falta de ICIC y FIC en el PV. Estos resultados contradicen parcialmente los encontrados por Marchese y col. (*Marchese y col., 2000*), que estudiaron siete pacientes con PV y de manera similar a nuestro estudio, encontraron que la ICIC se encontraba significativamente reducida, sin embargo no encontraron cambios significativos en la FIC. Esta diferencia de resultados podría estar relacionada con las diferentes situaciones clínicas de las dos muestras, ya que sus pacientes eran considerablemente más jóvenes que los nuestros, o con el procedimiento experimental utilizado, ya que la intensidad del EC fue mayor que en nuestro estudio. Como ya se comentó, se cree que la ICIC está mediada por receptores GABA_A (*Ziemann y col., 1996b*) y la FIC en la corteza motora humana depende principalmente de la actividad de los circuitos excitatorios glutamatérgicos (*Nardone y col., 2007*). Por tanto, nuestros resultados podrían sugerir una implicación de mecanismos inhibitorios mediados por GABA_A, así como un deterioro de la función glutamatérgica, en la fisiopatología del PV. Asimismo, se encontró una correlación entre la puntuación total de la escala de demencia de Mattis y la ICIC, lo que puede indicar que alteraciones en este protocolo y, por consiguiente en los receptores GABA_A, podrían estar relacionadas

con aspectos globales de deterioro cognitivo en esta patología. La alteración de FIC también ha sido descrita en la demencia vascular secundaria a lesiones isquémicas subcorticales y en la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) (*Palomar y col., 2013*). La aparición de cambios similares en ICIC y FIC en estas condiciones sugiere mecanismos comunes de disfunción en estos circuitos inhibitorios y de facilitación intracortical.

3.2.2. ICIL en MI

En nuestro estudio, en la ICIL observamos inhibición tanto en PV como en controles. Al igual que en el caso del PS, se piensa que este paradigma está mediado por receptores GABA_B (*McDonnell y col., 2006*). Aunque estos resultados pueden parecer opuestos (PS acertado con ICIL normal), esta alteración ya ha sido descrita previamente en la EP. De acuerdo con lo propuesto previamente, es probable que protocolos de EMT supuestamente similares impliquen en realidad diferentes subpoblaciones neuronales y produzcan como resultado mecanismos inhibitorios intracorticales más complejos de lo que inicialmente creemos (*Cantello y col., 2002*).

3.2.3. SAI

Nuestro estudio mostró disminución de SAI en pacientes con PV. El papel de los circuitos colinérgicos en el SAI ha sido demostrado con anterioridad, ya que este protocolo se puede suprimir o reducir mediante la inyección intravenosa de antagonistas muscarínicos (*Di Lazzaro y col., 2000*). Por tanto, nuestros resultados sugieren que en nuestro grupo de pacientes con PV existe un déficit colinérgico central. Asimismo, obtuvimos una correlación entre memoria verbal y SAI. En trabajos previos en enfermedad de Alzheimer y demencia con cuerpos de Lewy se ha conseguido correlacionar la memoria con la disfunción colinérgica central y la reducción del SAI

(*Di Lazzaro y col., 2007; Terranova y col., 2013*), lo que apoyaría nuestros resultados. Trabajos anteriores también han encontrado un SAI reducido en un subgrupo de pacientes con demencia vascular (*Di Lazzaro y col., 2008; Nardone y col., 2008*) y en CADASIL (*Palomar y col., 2013*). La presencia de cambios similares en SAI en estos diferentes síndromes asociados a deterioro cognitivo sugiere la implicación de mecanismos comunes a todos ellos y podría ser considerado como un biomarcador útil para detectar el deterioro cognitivo en PV.

3.3. Protocolo de plasticidad sensitivomotora - PAS

La falta de plasticidad inducida por el protocolo PAS en nuestro grupo de pacientes con PV fue evidenciada tanto por la ausencia de facilitación en la amplitud del PEM como por la ausencia de disminución del UMR de APB. A nivel molecular, diferentes estudios han demostrado que la plasticidad inducida por el PAS se relaciona tanto con receptores NMDA del glutamato como con receptores GABA_B (*Stefan y col., 2002*). Las anomalías encontradas en nuestro estudio podrían sugerir un déficit en estos sistemas de neurotransmisores. Asimismo, obtuvimos una correlación entre la plasticidad inducida por PAS y la memoria verbal (recuerdo diferido de la WMS-III). Battaglia y col. (*Battaglia y col., 2007*), utilizando pacientes con enfermedad de Alzheimer y modelos animales transgénicos, demostraron un déficit de receptores NMDA no sólo en hipocampo, sino también en neocórtex usando tanto cortes de cerebro de ratón como un protocolo de PAS en M1 en los pacientes. Estos hallazgos apoyan nuestros resultados y sugieren una relación entre las alteraciones en la memoria verbal y las conexiones glutamatérgicas. Se han obtenido resultados similares con una falta de plasticidad inducida por PAS en pacientes con CADASIL con déficit cognitivo

(Palomar y col., 2013), por lo que mecanismos similares podrían estar implicados en el PV y en CADASIL.

3.4. Mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo del PV

Teniendo en cuenta que el PV en la mayoría de los casos es secundario a la presencia de lesiones de sustancia blanca periventricular o subcortical e infartos lacunares en ganglios basales, una cuestión importante es la explicación de cómo nuestros hallazgos de EMT, que representan fenómenos corticales, pueden estar presentes en estos pacientes. Postulamos que esto está probablemente relacionado con la interrupción de los axones ascendentes glutamatérgicos, colinérgicos y GABAérgicos secundaria a las lesiones vasculares subcorticales. Estas lesiones producirían una desconexión generalizada de las neuronas corticales y subcorticales, como ha sido propuesto en trabajos previos en demencia vascular y en CADASIL (Mesulam y col., 2003; Di Lazzaro y col., 2008). En una minoría de casos, el PV se produce como consecuencia de infartos de grandes vasos e infartos corticales, en cuyo caso las alteraciones en los paradigmas de EMT sugerirían un fenómeno primariamente cortical.

CONCLUSIONES

1. El parkinsonismo vascular muestra una serie de características clínicas que permite diferenciarlo de la enfermedad de Parkinson, tales como una edad de inicio superior, una menor duración de la enfermedad, la presencia de trastorno de la marcha, inestabilidad postural y caídas como principales signos clínicos, así como una peor respuesta a tratamiento dopaminérgico.
2. El parkinsonismo vascular presenta en neuroimagen estructural mayor carga de lesiones vasculares que la enfermedad de Parkinson.
3. Para el análisis cualitativo del SPECT I¹²³-FP-CIT la escala visual diseñada por los médicos nucleares de nuestro centro presenta una mayor precisión para diferenciación entre parkinsonismo vascular y enfermedad de Parkinson en comparación con la escala visual estandarizada y el análisis semicuantitativo.
4. En el análisis semicuantitativo del SPECT I¹²³-FP-CIT se observa mayor índice de captación en caudado y en putamen, así como mayor ratio putamen/caudado y menor índice de asimetría en el parkinsonismo vascular con respecto a la enfermedad de Parkinson.
5. Los pacientes con parkinsonismo vascular presentan deterioro cognitivo con mayor frecuencia que sujetos sanos de similar edad.
6. El perfil de afectación cognitiva en el parkinsonismo vascular abarca varios dominios, incluyendo función ejecutiva, memoria verbal y lenguaje.
7. Los pacientes con parkinsonismo vascular muestran ausencia de potenciación a largo plazo inducida por el protocolo de estimulación asociativa pareada y reducción de la inhibición aferente de latencia corta. Además, estos pacientes muestran una disminución de inhibición intracortical

a intervalo corto y facilitación intracortical, así como un período de silencio acortado.

8. Las alteraciones neurofisiológicas encontradas en el parkinsonismo vascular sugieren presencia de déficits corticales glutamatérgicos, colinérgicos y GABAérgicos en el desarrollo de esta patología.
9. Las correlaciones encontradas entre los exámenes neuropsicológicos y las alteraciones neurofisiológicas, sugieren que estos sistemas de neurotransmisores pueden estar implicados en el proceso de deterioro cognitivo en estos pacientes.

CONCLUSIONS

1. Vascular parkinsonism patients show a number of clinical features different from Parkinson's disease patients, such as a higher age at symptom onset, lower duration of the disease and presence of gait disturbances, postural instability and falls as the main clinical signs, as well as a poorer response to dopaminergic treatment.
2. Vascular parkinsonism patients show higher frequency of vascular lesions in structural neuroimaging compared to Parkinson's disease patients.
3. The visual score patterns designed by the nuclear medicine physicians at our center for the qualitative analysis of SPECT ^{123}I -FP-CIT show higher ability to differentiate vascular parkinsonism and Parkinson's disease compared to the standardized visual score and the semiquantitative analysis.
4. Semiquantitative analysis of SPECT ^{123}I -FP-CIT shows higher putamen and caudate uptake, higher putamen/caudate ratio and lower asymmetry index in vascular parkinsonism patients compared to Parkinson's disease patients.
5. Cognitive impairment in vascular parkinsonism patients is more frequent than in healthy subjects of similar age.
6. The pattern of neuropsychological impairment in vascular parkinsonism patients include several domains, such as executive function, visual memory and language.
7. Vascular parkinsonism patients show lack of long term potentiation-like plasticity after paired associative stimulation protocol and reduced short

latency afferent inhibition. Furthermore, these patients show decreased short interval intracortical inhibition and intracortical facilitation, as well as shortening of cortical silent period.

8. Neurophysiological abnormalities found in vascular parkinsonism patients suggest the presence of cortical glutamatergic, cholinergic and GABAergic deficits in the physiopathology of this disease.
9. The correlations found between neuropsychological evaluations and neurophysiological abnormalities suggest that these neurotransmitter systems are involved in the process of cognitive decline in vascular parkinsonism patients.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdo WF, Borm GF, Munneke M, Verbeek MM, Esselink RA, Bloem BR. Ten steps to identify atypical parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1367-9.
- Alagona G, Ferri R, Pennisi G, Carnemolla A, Maci T, Domina E, et al. Motor cortex excitability in Alzheimer's disease and in subcortical ischemic vascular dementia. *Neuroscience letters*. 2004;362(2):95-8.
- Baloh RW, Yue Q, Socotch TM, Jacobson KM. White Matter Lesions and Disequilibrium in Older People. Case-Control Comparison. *Arch Neurol* 1995;52(10):970-4.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-7.
- Barker AT. An introduction to the basic principles of magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999; 51: 1-21.
- Barton B, Grabli D, Bernard B, Czernecki V, Goldman JG, Stebbins G, Dubois B, Goetz CG. Clinical Validation of Movement Disorder Society-Recommended Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease with Dementia. *Mov Disord* 2012;27:248-53.
- Battaglia F, Wang HY, Ghilardi MF, Gashi E, Quartarone A, Friedman E, Nixon RA. Cortical plasticity in Alzheimer's disease in humans and rodents. *Biological psychiatry* 2007;62(12):1405-12.
- Benamer HT, Grosset DG. Vascular parkinsonism: a clinical review. *Eur Neurol* 2009;61:11-5.
- Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, Speelman JD, Horstink MH, Sips HJ, Dierckx RA, Versijpt J, Decoo D, Van Der Linden C, Hadley DM, Doder M, Lees AJ, Costa DC, Gacinovic S, Oertel WH, Pogarell

- O, Hoeffken H, Joseph K, Tatsch K, Schwarz J, Ries V. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000;15:503-10.
- Cacho J, García-García R, Arcaya J, Vicente JL, Lantada N. Una propuesta de aplicación y puntuación en el test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 1999;28:648-55.
- Cantello R, Tarletti R, Civardi C. Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease. *Brain research Brain research reviews* 2002;38(3):309-27.
- Cantone M, Di Pino G, Capone F, Piombo M, Chiarello D, Cheeran B, Pennisi G, Di Lazzaro V. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the diagnosis and in the management of dementia. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2014;125(8):1509-32.
- Chang CM, Yu YL, Ng HK, Leung SY, Fong KY. Vascular pseudoparkinsonism. *Acta Neurol Scand* 1992;86:588-92.
- Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed non-motor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMS Quest study. *Mov Disord* 2006;21:916-23.
- Chen R. Studies of motor human physiology. *Muscle Nerve* 2000; Suplement 9:S26-S32.
- Chen R, Cros D, Curra A, Di Lazzaro V, Lefaucheur JP, Magistris MR, Mills K, Rösler KM, Triggs WJ, Ugawa Y, Ziemann U. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2008;119:504-32.
- Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, et al. Effects of coil design on delivery of focal magnetic

- stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;75:350-7.
- Constantinescu R, Richard I, Kurlan R. Levodopa responsiveness in disorders with parkinsonism: a review of the literature. *Mov Disord* 2007;22:2141-8.
- Contrafatto D, Mostile G, Nicoletti A, Dibilio V, Raciti L, Lanzafame S, Luca A, Distefano A, Zappia M. [¹²³I]FP-CIT-SPECT asymmetry index to differentiate Parkinson's disease from vascular parkinsonism. *Acta Neurol Scand* 2012;126:12-6.
- Cooke SF, Bliss TVP. Plasticity in the human central nervous system. *Brain* 2006;129:1659-73.
- Critchley M. Arteriosclerotic parkinsonism. *Brain* 1929;52:23-83.
- Day BL, Dressler D, Maertens NA, De Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, et al. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 1989;412:449-73.
- Demirkiran M, Bozdemir H, Sarica Y. Vascular parkinsonism: a distinct, heterogeneous clinical entity. *Acta Neurol Scand* 2001;104:63-7.
- De Reuck J, Siau B, Decoo D, Santens P, Crevits L, Strijckmans K, Lemahieu I. Parkinsonism in patients with vascular dementia: clinical, computed and positron emission-tomographic findings. *Cerebrovas Dis* 2001;11:51-8.
- De Reuck J, Sieben G, de Coster W, vander Eecken H. Parkinsonism in patients with cerebral infarcts. *Clin Neurol Neurosurg* 1980;82:177-85.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Mazzone P, Pilato F, Saturno E, Insola A, Visocchi M, Colosimo C, Tonali PA, Rothwell JC. Direct demonstration of long latency cortico-cortical inhibition in normal subjects and in a patient with vascular parkinsonism. *Clin Neurophysiol*. 2002;113:1673-9.

- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi MA, Di Giovanni S, Zito G, Tonali P, Rothwell JC. Muscarinic receptor blockade has differential effects on the excitability of intracortical circuits in the human motor cortex. *Experimental brain research*. 2000;135(4):455-61.
- Di Lazzaro, Ziemann U, Lemon RN. State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimul* 2008;1:345-62.
- Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, Dickson D, Duyckaerts C, Cummings J, Gauthier S, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, Mizuno Y, McKeith IG, Olanow CW, Poewe W, Sampaio C, Tolosa E, Emre M. Diagnostic Procedures for Parkinson's Disease Dementia: Recommendations from the Movement Disorder Society Task Force. *Mov Disord* 2007;22:2314-24.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621-5.
- Emre M, Aarsland D, Browin R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. Clinical Diagnostic Criteria for Dementia Associated with Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2007;22:1689-707.
- Fahn S, Elton RL. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale. En: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, editores. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park: Macmillan, 1987. p 153-304.
- Fazekas F. Magnetic resonance signal abnormalities in asymptomatic individuals: their incidence and functional correlates. *Eur Neurol* 1989;29:164-8.
- Fenelon G, Gray F, Wallays C, Poirier J, Guillard A. Parkinsonism and dilatation of the perivascular spaces (etat criblé) of the striatum: a clinical, magnetic resonante

- imaging and pathological study. *Mov Disord* 1995;10:754-60.
- Fenelon G, Houeto JL. Vascular Parkinson syndromes: a controversial concept. *Rev Neurol* 1998;154:291-302.
- Ferreri F, Pauri F, Pasqualetti P, Fini R, Dal Forno G, Rossini PM. Motor cortex excitability in Alzheimer's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Annals of neurol* 2003;53(1):102-8.
- Fitzgerald PB, Williams S, Daskalakis ZJ. A Transcranial Magnetic Stimulation Study of the Effects of Cannabis Use on Motor Cortical Inhibition and Excitability. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:2368-75.
- Foltynie T, Barker R, Brayne C. Vascular parkinsonism: a review of the precision and frequency of the diagnosis. *Neuroepidemiology* 2002;21:1-7.
- Fuhr P, Agostino R, Hallett M. Motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalograph Clin Neurophysiol* 1991;81:257-62.
- Gerschlag W, Bencsits G, Pirker W, Bloem BR, Asenbaum S, Prayer D, Zijlmans JC, Hoffman M, Brücke T. [¹²³I] beta-CIT SPECT distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:518-23.
- Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression. *Am J Psychiatry* 2003;160:835-45.
- Gomes da Silva E, Aparecida M, Aparecida EM. Vascular parkinsonism: analysis of seven cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64:568-71.
- Gupta D, Kuruvilla A. Vascular parkinsonism: what makes it different? *Postgrad Med J* 2011;87:829-36.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-42.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic

- Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psych* 1992;55:181-4.
- Inzelberg R, Bornstein NM, Reider I, Korczyn. Basal ganglia lacunes and parkinsonism. *Neuroepidemiology* 1994;13:108-12.
- Jalinous R. Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neuropsychol* 1991;8:10-25.
- Jellinger K A. Vascular parkinsonism--neuropathological findings. *Acta Neurol Scand* 2002;105:414-5.
- Kalra S, Grosset DG, Benamer HT. Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 2010;25:149-56.
- Kent PS, Luszcz MA. A review of the Boston Naming Test and multiple-occasion normative data for older adults on 15-item versions. *Clin Neuropsychol* 2002;16:555-74.
- Knopman DS. Vascular dementia. *Continuum: Lifelong Learner in Neurology* 2004;10:113-34.
- Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol*. 2003;2:145-56.
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*. 1993; 471:501-19.
- Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A, Martínez-Corral M. Cut-Off Score of the Mattis Dementia Rating Scale for Screening Dementia in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2008;23:1546-50.
- Lorberboym M, Djaldetti R, Melamed E, Sadeh M, Lampl Y. 123I-FP-CIT SPECT imaging of dopamine transporters in patients with cerebrovascular disease and

- clinical diagnosis of vascular parkinsonism. *J Nucl Med* 2004;45:1688-93.
- Marchese R, Trompetto C, Buccolieri A, Abbruzzese G. Abnormalities of motor cortical excitability are not correlated with clinical features in atypical parkinsonism. *Mov Disord*. 2000;15:1210-4.
- Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. En: Bellak T, Karasi TB, editors. *Geriatric Psychiatry*. New York, NY: Crane and Stratten, 1976. p 77-121.
- McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U. The role of GABA(B) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Experimental brain research* 2006;173(1):86-93.
- Mesulam M, Siddique T, Cohen B. Cholinergic denervation in a pure multi-infarct state: observations on CADASIL. *Neurology* 2003;60(7):1183-5.
- Nanhoe-Mahabier W, de Laat K, Visser J, Zijlmans J, de Leeuw FE, R Bloem B. Parkinson disease and comorbid cerebrovascular disease. *Nat Rev Neurol* 2009;5:533-41.
- Nardone R, Bergmann J, Tezzon F, Ladurner G, Golaszewski S. Cholinergic dysfunction in subcortical ischaemic vascular dementia: a transcranial magnetic stimulation study. *J Neural Transm* 2008;115(5):737-43.
- Nardone R, Lochner P, Marth R, et al. Abnormal intracortical facilitation in early-stage Huntington's disease. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1149-54.
- Ni Z, Charab S, Gunraj C, Nelson AJ, Udupa K, Yeh IJ, Chen R. Transcranial Magnetic Stimulation in Different Current Directions Activates Separate Cortical Circuits. *J Neurophysiol* 2011;105:749-56.
- Ortega L, Martínez Del Valle T, Jiménez-Hoyuela García Jm, Gutiérrez Cardo Al, Campos Arillo V. Utilidad diagnóstica de la SPECT con FP-CIT en el estudio de

- pacientes con parkinsonismo. *Rev Esp Med Nucl*. 2007;26(5):277-85.
- Palomar FJ, Suarez A, Franco E, Carrillo F, Gil-Neciga E, Mir P. Abnormal sensorimotor plasticity in CADASIL correlates with neuropsychological impairment. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013;84(3):329-36.
- Pascual-Leone A, Tormos-Muñoz JM. Transcranial magnetic stimulation: the foundation and potential of modulating specific neuronal networks. *Rev Neurol* 2008;46:Suppl 1:S3-10.
- Peters S, Eising EG, Przuntek H, Muller T. Vascular parkinsonism: a case report and review of the literature. *J Clin Neurosci* 2001;8:268-71.
- Possin KL, Kaufer DI. Parkinsonian dementias. *Contium: Lifelong Learning in Neurology* 2010;16:57-79.
- Reider-Groswasser I, Bornstein NM, Korezyn AD. Parkinsonism in patients with lacunar infarcts of the basal ganglia. *Eur Neurol* 1996;36:248-9.
- Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci* 2007;8(7):559-67.
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevid MR, Hallett M, Katayama Y, Lüking CH, Maertens de Noordhout AL, Marsden CD, Murray NMF, Rothwell JC, Swash M, Tomberg C. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:79-92.
- Rossini PM, Rossi S. Clinical applications of motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106: 180-94.
- Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, Paulus W. Magnetic

- stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;52:97-103.
- Sanger TD, Garg RR, Chen R. Interactions of two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol (Lond)* 2001;530: 307-17.
- Santangelo G, Vitale C, Trojano L, De Gaspari D, Bilo L, Antonini A, et al. Differential Neuropsychological Profiles in Parkinsonian Patients With or Without Vascular Lesions. *Mov Disord* 2010;25:50-6.
- Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D, et al. Decreased single-photon emission computed tomographic [^{123}I] β -CIT striatal uptake correlates with symptom severity in idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;38:589-598.
- Shulman K. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(6):548-61.
- Sibon I, Fenelon G, Quinn NP, Tison F. Vascular parkinsonism. *J Neurol* 2004;251:513-24.
- Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representacional .cortical plasticity. *Exp Brain Res* 2003;148:1-16.
- Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 2002;543:699-708.
- Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000;123:572-84.
- Terashi H, Nagata K, Hirata Y, Hatazawa J, Utsumi H. Study on dopamine D2 binding capacity in vascular parkinsonism. *Rinsho Shinkeigaku* 2001;41:650-64.
- Terranova C, SantAngelo A, Morgante F, Rizzo V, Allegra R, Arena MG, Ricciardi L, Ghilardi MF, Girlanda P, Quarterone A. Impairment of sensory-motor plasticity in

- mild Alzheimer's disease. *Brain stim* 2013;6(1):62-6.
- Thanvi B, Lo N, Robinson T. Vascular parkinsonism--an important cause of parkinsonism in older people. *Age Ageing* 2005;34:114-9.
- Tohgi H, Takagashi S, Abe T, Utsugisawa K. Symptomatic characteristics of parkinsonism and the width of substantia nigra pars compacta on MRI according to ischemic changes in the putamen and cerebral white matter: implications for the diagnosis of vascular parkinsonism. *Eur Neurol* 2001;46:1-10.
- Tokimura H, Di Lazzaro V, Tokimura Y, Oliveiro A, Profice P, Insola A, et al. Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand. *J Physiol*. 2000;523:503-13.
- Tolosa ES, Santamaría J. Parkinsonism and basal ganglia infarcts. *Neurology* 1984;34:1516-8.
- Tormos JM, Catalá MD, Pascual-Leone A. Estimulación magnética transcraneal. *Rev Neurol* 1999; 29:165-71.
- Tzen KY, Lu CS, Yen TC, Wey SP, Ting G. Differential diagnosis of Parkinson's disease and vascular parkinsonism by (99m)Tc-TRODAT-1. *J Nucl Med* 2001;42:408
- Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992; 85:355-64.
- Van Zagten M, Lodder J, Kessels F. Gait disorder and parkinsonian signs in patients with stroke related to small deep infarcts and white matter lesions. *Mov Disord* 1998;13:89-95.
- Wassermann EM, Samii A, Mercuri B et al. Responses to paired transcranial magnetic stimuli in resting, active, and recently activated muscles. *Exp Brain Res*.

1996;109:158-63.

Wechsler D. WMS-III. Escala de memoria de Wechsler-III. Manual de aplicación y corrección. Madrid: TEA ediciones, 2004.

Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. Arch Neurol 1999;56:98-102.

Yamanouchi H, Nagura H. Cerebrovascular parkinsonism, a clinicopathologic study. Rinsho Shinkeigaku 1995;35:1457-8.

Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M. Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. Neurology 1998a;51:1320-4.

Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. Ann Neurol 1996b;40:367-78.

Zijlmans JC, Andrew E, Flavia F, Regina K, Svetoslav G, Andrew JL, Durval C. [123I] FP-CIT Spect study in vascular parkinsonism and Parkinson's disease. Mov Disord 2007;22:1278-5.

Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes A, Révész T, Lees AJ. A clinic-pathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. Mov Disord 2004;19:630-40.

Zijlmans JC, Jan CM. The role of imaging in the diagnosis of vascular parkinsonism. Neuroimag Clin N Am 2010;20:69-76.

Zijlmans J, Katzenschlager R, Daniel SE, Lees AJ. The L-dopa response in vascular parkinsonism. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:545-7.

Zijlmans JC, Thijssen HO, Vogels OJ, Kremer HP, Poels PJ, Schoonderwaldt HC, Merx JL, van 't Hof MA, Thien T, Hornstink MW. MRI in patients with suspected vascular parkinsonism. Neurology 1995;45:2183-8.

Zimmerman KP, Simpson RH. 'Slinky' coils for neuromagnetic stimulation.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1996; 101: 145-52.

Yarnall AJ, Rochester L, Baker MR, David R, Khoo TK, Duncan GW, Galna B, Burn

DJ. Short latency afferent inhibition: a biomarker for mild cognitive impairment

in Parkinson's disease? Movement disorders : official journal of the Movement

Disorder Society 2013;28(9):1285-8.

APÉNDICE

1. Criterios de Zijlmans para el diagnóstico de PV

1) **Parkinsonismo**

Bradicinesia (enlentecimiento en el inicio de movimientos voluntarios con reducción progresiva de velocidad y amplitud de acciones repetitivas en extremidades superiores o inferiores, incluyendo el acortamiento de la longitud del paso) y al menos 1 de los siguientes: temblor de reposo, rigidez o inestabilidad postural no producida por disfunción visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva.

2) **Enfermedad cerebrovascular:**

- a. Evidencia en neuroimagen (TC o RM).
- b. Presencia de síntomas o signos sugestivos de lesión vascular.

3) **Relación entre los 2 puntos anteriores:**

- a. un inicio agudo o tardío progresivo de los síntomas con infartos próximos o en regiones que pueden incrementar las eferencias motoras de los ganglios basales (globo pálido externo o pars compacta de la sustancia negra) o disminuir directamente la comunicación tálamo-cortical (núcleo ventrolateral del tálamo, infartos extensos del lóbulo frontal). Al inicio, el parkinsonismo debe consistir en un síndrome rígido-bradicinético contralesional a la lesión.
- b. un inicio insidioso del parkinsonismo con lesiones extensas de la sustancia blanca subcortical, con síntomas bilaterales desde el inicio, y la presencia precoz de una marcha arrastrando los pies o de deterioro cognitivo precoz (este sería el tipo clínico clásico de PV).

4) Criterios de exclusión:

- a. Historia de traumatismos craneoencefálicos de repetición
- b. Encefalitis
- c. Tratamiento neuroléptico
- d. Tumor cerebral o hidrocefalia comunicante.
- e. Otra explicación alternativa para un síndrome parkinsoniano

2. Escala unificada de valoración de la EP (UPDRS)

PARTE I. *Estado mental, comportamiento y estado de ánimo (referido por el paciente o cuidador, en la semana anterior).*

1.- Deterioro intelectual

0. Nulo.
1. Leve. Falta de memoria evidente, con recuerdo parcial de los acontecimientos, sin otras dificultades.
2. Pérdida moderada de memoria, con desorientación y dificultad moderada para la resolución de problemas complejos. Alteración funcional discreta, pero evidente, en el hogar; con necesidad de recordarle ocasionalmente las cosas.
3. Pérdida grave de memoria, con desorientación temporal y, con frecuencia, espacial. La capacidad para resolver problemas está muy alterada.
4. Pérdida grave de memoria, conservando solamente la orientación personal. Incapacidad para elaborar juicios o resolver problemas. Requiere mucha ayuda para mantener el cuidado personal. No se puede quedar solo.

2.- Trastornos del pensamiento (por demencia o intoxicación por medicamentos)

0. No hay.
1. Ensueños vividos.
2. Alucinaciones "benignas", conservando la capacidad de discernir.
3. Alucinaciones o delirios de ocasionales a frecuentes. Sin capacidad de discernir. Pueden interferir con las actividades diarias.

4. Alucinaciones o delirios persistentes, o psicosis florida. Incapaz de cuidar de sí mismo.

3.- Depresión

0. No hay.
1. Períodos de tristeza o sentimientos de culpa mayores de lo normal, aunque nunca mantenidos durante días o semanas.
2. Depresión mantenida (1 semana o más).
3. Depresión mantenida, con síntomas vegetativos (insomnio, anorexia, pérdida de peso, pérdida de interés).
4. Depresión mantenida, con síntomas vegetativos y pensamientos o intento de suicidio.

4.- Motivación - iniciativa.

0. Normal.
1. Menos pujante de lo habitual; más pasivo.
2. Pérdida de iniciativa o desinterés en cuanto a actividades opcionales (no rutinarias).
3. Pérdida de iniciativa o desinterés en las actividades de cada día (rutinarias).
4. Aislado, apartado; pérdida total de la motivación.

PARTE II. Actividades de la vida diaria (determinar en "on" y en "off" referidas a la semana anterior).

5.- Lenguaje.

0. Normal.
1. Discretamente alterado. No hay dificultad para entenderle.

2. Moderadamente alterado. A veces hay que pedirle que repita.
3. Muy alterado. Hay que pedirle con frecuencia que repita.
4. Ininteligible la mayor parte del tiempo.

6.- Salivación.

0. Normal.
1. Exceso de saliva en la boca, discreto pero evidente; puede haber babeo durante la noche.
2. Moderado exceso de saliva; puede haber mínimo babeo.
3. Marcado exceso de saliva con cierto grado de babeo.
4. Marcado babeo; requiere constantemente gasa o pañuelo.

7.- Deglución.

0. Normal.
1. Rara vez se atraganta.
2. Se atraganta ocasionalmente.
3. Requiere dieta blanda.
4. Requiere alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía.

8.- Escritura.

0. Normal.
1. Discretamente lenta o pequeña.
2. Moderadamente lenta o pequeña; todas las palabras son legibles.
3. Muy alterada; no son legibles todas las palabras.
4. La mayoría de las palabras son ilegibles.

9.- Cortar alimentos y manejar cubiertos.

0. Normal.
1. Algo lento y torpe, pero no necesita ayuda.

2. Puede cortar la mayoría de los alimentos, aunque con torpeza y lentitud; necesita cierta ayuda.
3. Le tienen que cortar los alimentos, pero aún puede alimentarse con lentitud.
4. Necesita ser alimentado.

10.- Vestido.

0. Normal.
1. Algo lento, pero no requiere ayuda.
2. Requiere ayuda en ocasiones para abotonarse, introducir los brazos por las mangas.
3. Requiere bastante ayuda, pero puede hacer algunas cosas solo.
4. Incapacitado.

11.- Higiene.

0. Normal.
1. Algo lento, pero no necesita ayuda.
2. Necesita ayuda para ducharse o bañarse, o es muy lento en las actividades higiénicas.
3. Requiere ayuda para lavarse, cepillarse los dientes, peinarse, ir al retrete.
4. Sonda de Foley u otras ayudas mecánicas.

12.- Dar vueltas en cama y ajustar la ropa de cama.

0. Normal.
1. Algo lento y torpe, pero no precisa ayuda.
2. Puede volverse solo o ajustar las sábanas, pero con gran dificultad.
3. Puede iniciar la sesión, pero no puede volverse o ajustar las sábanas solo.
4. Incapacitado.

13.- Caídas (sin relación con el fenómeno de "congelación").

- 0. Ninguna.
- 1. Rara vez.
- 2. Se cae ocasionalmente (menos de una vez al día).
- 3. Se cae un promedio de una vez al día.
- 4. Se cae más de una vez al día.

14.- "Congelación" al caminar.

- 0. No hay.
- 1. Rara vez aparece "congelación" al caminar; puede haber titubeo al inicio.
- 2. "Congelación" ocasional al caminar.
- 3. "Congelación" frecuente. A veces se cae por causa de este fenómeno.
- 4. Caídas frecuentes por "congelación".

15.- Caminar.

- 0. Normal.
- 1. Leve dificultad. Puede no balancear los brazos o puede tender a arrastrar las piernas.
- 2. Dificultad moderada, pero requiere poca o ninguna ayuda.
- 3. Trastorno grave de la marcha que requiere ayuda.
- 4. No puede caminar, incluso con ayuda.

16.- Temblor.

- 0. Ausente.
- 1. Discreto; infrecuentemente presente.
- 2. Moderado; molesto para el paciente.
- 3. Intenso; interfiere con muchas actividades.
- 4. Marcado; interfiere la mayoría de las actividades.

17.- Síntomas sensoriales relacionados con el parkinsonismo.

0. Ninguno.
1. Ocasionalmente tiene entumecimiento, hormigueo o dolorimiento discreto.
2. Con frecuencia tiene entumecimiento, hormigueo o dolorimiento discreto; no resulta penoso.
3. Frecuentes sensaciones dolorosas.
4. Dolor extremo.

PARTE III. *Exploración de aspectos motores (en el momento de la valoración).*

18.- Lenguaje.

0. Normal.
1. Pérdida discreta de expresión, dicción y/o volumen.
2. Monótono, farfullado pero comprensible; moderadamente alterado.
3. Muy alterado, difícil de comprender.
4. Ininteligible.

19.- Expresión facial.

0. Normal.
1. Mínima hiponimia; podría ser una cara inexpresiva ("cara de póker") normal.
2. Disminución discreta, pero claramente anormal, de la expresión facial.
3. Hipomimia moderada; labios separados parte del tiempo.
4. Cara de "máscara" o expresión fija con pérdida acusada o completa de la expresión facial; labios separados más de 0,6 cm.

20.- Temblor de reposo en extremidades superiores.

0. Ausente.
1. Discreto o infrecuentemente presente.
2. Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente.
3. De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.
4. De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

21.- Temblor de acción o postural de las manos.

0. Ausente.
1. Leve; presente con la acción.
2. De amplitud moderada; presente con la acción.
3. De amplitud moderada al mantener la postura en el aire, así como la acción.
4. De gran amplitud; interfiere la alimentación.

22.- Rigidez (valorada en el cuello (axial), extremidades superiores e inferiores según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado; no considerar la rigidez "en rueda dentada").

0. Ausente.
1. Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.
2. Discreta a moderada.
3. Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.
4. Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

23.- Golpeteo con los dedos (Finger taps) (el paciente golpea el pulgar con el índice en rápida sucesión con la mayor amplitud posible; realizar con cada mano por separado).

0. Normal.
1. Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud.
2. Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento.
3. Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.
4. Apenas puede realizar la acción.

24.- Movimientos con las manos (el paciente abre y cierra las manos en rápida sucesión con la mayor amplitud posible; realizar con cada mano por separado).

0. Normal.
1. Discreto enlentecimiento y/o reducción de la amplitud.
2. Alteración moderada. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento.
3. Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.
4. Apenas puede realizarlos.

25.- Movimientos rápidos alternantes de las manos (movimientos de pronación - supinación de las manos, en sentido vertical u horizontal, con la mayor amplitud posible y simultáneamente con ambas manos).

0. Normal.
1. Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud.
2. Moderadamente alterados. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede

haber ocasionales detenciones en el movimiento.

3. Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.
4. Apenas puede realizarlos.

26.- Agilidad con los pies (el paciente golpea con el talón en rápida sucesión, levantando el pie entero del suelo; la amplitud del movimiento debe ser alrededor de 7,5 cm).

0. Normal.
1. Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud.
2. Moderadamente alterada. Fatigosa de manera evidente, precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento.
3. Muy alterada. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento.
4. Apenas puede realizar la acción.

27.- Levantarse de la silla (el paciente intenta levantarse de una silla de madera o metal de respaldo recto, con los brazos cruzados ante el pecho).

0. Normal.
1. Lento, o puede necesitar más de un intento.
2. Tiene que impulsarse con los brazos en la silla.
3. Tiende a caer hacia atrás y puede tener que intentarlo más de una vez, pero puede conseguirlo sin ayuda.
4. Incapaz de levantarse sin ayuda.

28.- Postura.

0. Erecta normal.
1. Postura no muy erecta, discretamente encorvada; podría ser normal en

una persona mayor.

2. Pérdida moderada encorvada, claramente anormal. Puede inclinarse discretamente a un lado.
3. Postura muy encorvada, con cifosis. Puede inclinarse moderadamente a un lado.
4. Flexión marcada con alteración postural extrema.

29.- Marcha.

0. Normal.
1. Camina lentamente; pueden arrastrarse los pies, con pasos cortos, pero sin festinación ni propulsión.
2. Camina con dificultad, pero no requiere ayuda o muy escasa. Puede haber festinación, pasos cortos o propulsión.
3. Trastornos graves de la marcha que requieren ayuda.
4. No puede caminar, incluso con ayuda.

30.- Estabilidad postural (respuesta al empujón súbito posterior producido por un tirón de los hombros mientras el paciente permanece en bipedestación con los ojos abiertos y los pies discretamente separados; el paciente está avisado).

0. Normal.
1. Retropropulsión, pero se recupera sin ayuda.
2. Ausencia de respuesta postural; se caería si no le sujetara el examinador.
3. Muy inestable; tiende a perder el equilibrio espontáneamente.
4. Incapaz de permanecer en pie sin ayuda.

31.- Bradicinesia e hipoquinesia (combina lentitud, titubeo, disminución del braceo, pequeña amplitud y pobreza de movimiento en general).

0. No hay.

1. Mínima lentitud que da al movimiento un carácter deliberado; podría ser normal en algunas personas. Amplitud posiblemente reducida.
2. Lentitud y pobreza de movimientos, en grado leve, que es claramente anormal. Como alternativa, cierto grado de reducción en la amplitud.
3. Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos moderada.
4. Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos marcada.

PARTE IV. Complicaciones del tratamiento (referidas a la semana anterior).

A.- DISQUINESIAS

32.- DURACIÓN. ¿Qué proporción del día vigil están presentes las disquinesias?

0. Ninguna.
1. 1-25% del día.
2. 26-50% del día.
3. 51-75% del día.
4. 76-100% del día.

33.- INCAPACIDAD. ¿Hasta qué punto son incapacitantes las disquinesias?

0. No incapacitan en absoluto.
1. Discretamente incapacitantes.
2. Moderadamente incapacitantes.
3. Importantemente incapacitantes.
4. Completamente incapacitantes.

34.- DISQUINESIAS DOLOROSAS. ¿Son dolorosas las disquinesias?

0. No son dolorosas.
1. Discretamente.
2. Moderadamente.

- 3. Intensamente.
- 4. Marcadamente.

35.- PRESENCIA DE DISTONÍA MATUTINA.

- 0. No.
- 1. Sí.

B.- FLUCTUACIONES CLÍNICAS.

36.- ¿Hay PERIODOS "OFF" PREDECIBLES en relación temporal con las dosis de medicación?

- 0. No.
- 1. Sí.

37.- ¿Hay PERIODOS "OFF" IMPREDECIBLES en relación temporal con las dosis de medicación?

- 0. No.
- 1. Sí.

38.- ¿Hay PERIODOS "OFF" DE INSTAURACIÓN SÚBITA? (por ejemplo, en unos segundos).

- 0. No.
- 1. Sí.

39.- ¿Qué PROPORCIÓN DEL DÍA vigil está el paciente EN "OFF" de promedio?

- 0. Ninguna.
- 1. 1-25% del día.
- 2. 26-50% del día.
- 3. 51-75% del día.
- 4. 76-100% del día.

OTRAS COMPLICACIONES

40.- ¿Tiene el paciente anorexia, náuseas, o vómitos?

0. No.

1. Sí.

41.- ¿Hay algún trastorno del sueño, tal como insomnio o hipersomnolencia?

0. No.

1. Sí.

42.- ¿Tiene el paciente ortostatismo sintomático? (Anotar la tensión arterial)

0. No.

1. Sí.

3. Escala modificada de Hoehn y Yahr

0 - No hay signos de enfermedad.

1.0 - Enfermedad exclusivamente unilateral.

1.5 - Afectación unilateral y axial.

2.0 - Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.

2.5 - Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión (Test del empujón).

3.0 - Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente.

4.0 - Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda.

5.0 - Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.

RESEARCH PAPER

Clinical features and ^{123}I -FP-CIT SPECT imaging in vascular parkinsonism and Parkinson's disease

Sonia Benítez-Rivero,¹ Víctor A Marín-Oyaga,² David García-Solís,^{2,3}
 Ismael Huertas-Fernández,¹ Francisco J García-Gómez,² Silvia Jesús,¹
 María Teresa Cáceres,¹ Fátima Carrillo,¹ Ana M Ortiz,² Manuel Carballo,¹ Pablo Mir^{1,3}

► Additional materials are published online only. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2012-302618>).

¹Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Seville, Spain

²Servicio de Medicina Nuclear, UDIM, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville, Spain

³Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Spain

Correspondence to

Dr Pablo Mir, Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Avda, Manuel Siurot s/n, 41013 Sevilla, Spain; pablo.mir.sspa@juntadeandalucia.es

Received 5 March 2012

Revised 20 July 2012

Accepted 1 August 2012

Published Online First

20 August 2012

ABSTRACT

Objectives To analyse the differences in the clinical features and characteristics of ^{123}I -labelled 2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropine (^{123}I -FP-CIT) single photon emission CT (SPECT) imaging among patients with vascular parkinsonism (VP) and Parkinson's disease (PD).

Methods We performed a case–control study to compare clinical features and qualitative and semi-quantitative analyses of ^{123}I -FP-CIT SPECT images between 106 patients with VP and 280 patients with PD. A case series study was used to search for clinical features related to SPECT or neuroimaging findings among patients with VP.

Results Patients with VP had a higher age at symptom onset and lower disease duration than patients with PD. The most frequent symptom at onset was gait disorder in VP and tremor in PD. Gait disorder, postural instability and falls were more frequent in VP. Rest and mixed tremor were more prevalent in PD. Of the patients who received levodopa treatment in the VP group, only about half had a good response. Qualitatively ^{123}I -FP-CIT SPECT images were normal in 32.5% of patients with VP and abnormal in all patients with PD. The use of different visual score patterns showed higher ability to differentiate VP from PD. Semi-quantitative analysis showed significantly higher uptake in the striatum, caudate and putamen in VP. The asymmetry index was higher in patients with PD. Among patients with VP, falls were the only clinical feature that demonstrated a correlation with the SPECT visual pattern.

Conclusion Our data contribute to the confirmation that VP and PD are two different clinical entities. Neurological signs, response to treatment and qualitative and semi-quantitative ^{123}I -FP-CIT SPECT analyses may help to make the diagnosis.

INTRODUCTION

Critchley described a syndrome called 'arteriosclerotic parkinsonism' in 1929, which included short-stepped gait, bradykinesia and rigidity in older patients with a history of arteriosclerosis and several strokes. This author suggested that vascular lesions in basal ganglia should be involved in the aetiology of this kind of parkinsonism.^{1–3}

Since Critchley's first description, the term 'vascular parkinsonism' (VP) or 'lower-body parkinsonism' has been a controversial concept in neurology, considering the high proportion of patients with

vascular lesions who do not develop signs of parkinsonism. Fazekas reported frequencies of 10–30% of asymptomatic older patients with vascular risk factors and widely confluent lesions on MRI who did not develop parkinsonian signs.⁴ However, in recent decades several neuropathological studies have re-established VP as a distinct entity, although there have only been few studies on the histology of this disease and it is not clear how ischaemic lesions give rise to parkinsonism.^{5–7}

The differentiation of VP from Parkinson's disease (PD) represents a diagnostic challenge for physicians and even for neurologists. Several clinical features have been associated with VP, including bilateral and symmetrical involvement of the lower limbs, gait disorder, short steps, postural instability, falls and absence of rest tremor. Furthermore, patients with VP usually have poor or no response to levodopa.^{8–10} However, these symptoms can vary greatly and the diagnosis of VP cannot be accurately confirmed on the basis of clinical features alone.

Single-photon emission computed tomography (SPECT) is one of the most useful tools to differentiate degenerative parkinsonisms from other parkinsonian syndromes in which symptoms or clinical course are unusual. The cocaine derivative ^{123}I -labelled 2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropine (^{123}I -FP-CIT) binds to dopamine transporter (DAT) in the striatum and acts as a good marker to differentiate presynaptic disorders from other parkinsonisms. In PD, striatal binding of ^{123}I -FP-CIT is significantly reduced and the degree of reduction correlates with the severity of the disease.^{8–9} In VP, however, some patients have a normal presynaptic tracer binding, whereas others have a diffuse reduction of DAT with a pattern similar to that described in PD, in which a predominant reduction of tracer uptake is seen in the posterior putamen. The asymmetry index is a value which compares right and left striatal ^{123}I -FP-CIT binding. In patients with VP, this value is normal or at least lower than in PD, showing the presence of a symmetric ^{123}I -FP-CIT uptake in the basal ganglia.^{2–10–14} However, in patients with VP with a striatal vascular lesion, the asymmetry index can be much higher than in PD due to a strictly unilateral reduction of striatal tracer binding.¹⁴ All this supports the idea that VP is a heterogeneous entity and despite the advances in the last decades, there are still several gaps in our understanding of the disease.



► <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2012-303025>

In a typical patient, with classical lower limb involvement and a normal ^{123}I -FP-CIT SPECT result, there can be a strong suspicion of VP. However, the distinction from PD is more difficult if patients show a more atypical clinical presentation or have abnormal ^{123}I -FP-CIT SPECT imaging. In this study we describe the clinical features and the results of ^{123}I -FP-CIT SPECT imaging in a cohort of patients with VP, comparing them to a group of patients with PD. Our aim was to find clinical or imaging differences between the two groups. We performed qualitative and semi-quantitative analyses of ^{123}I -FP-CIT SPECT images to determine whether the degree and pattern of dopaminergic degeneration can help us to distinguish between the two groups. We performed cluster analyses based on quantitative data to determine different imaging patterns which contribute to predict a specific diagnosis. Furthermore, among patients with VP, we searched for the existence of clinical features related to the SPECT pattern or to structural neuroimaging findings.

MATERIALS AND METHODS

We retrospectively evaluated a cohort of 106 patients with VP from an initial sample of 137 patients who were seen at our centre from 2006 to 2011. The diagnosis of VP was made according to the diagnostic criteria proposed by Zijlmans *et al*¹⁵ (see details about the selection of patients with VP in the online supplemental material). The control group was composed of 280 consecutive patients with PD seen in our clinics who fulfilled the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria.⁷ The diagnosis of patients in our study was based on clinical information collected from medical records regardless of the ^{123}I -FP-CIT SPECT result.

We designed two types of studies: a case-control study comparing clinical features and the characteristics of ^{123}I -FP-CIT SPECT imaging in both groups; a case series study to search for clinical features related to the SPECT pattern or to vascular lesions in neuroimaging studies among patients with VP.

This study was approved by the local ethics committee and complies with the Declaration of Helsinki.

The clinical features of patients in the two groups were collected from the medical records. This clinical information and the results of ^{123}I -FP-CIT SPECT imaging in the VP group was compared with that observed in the PD group (see details about the clinical features analysed in the online supplemental material).

Neuroimaging studies (CT or MRI) was performed in all 106 patients with VP. These studies were performed less frequently in patients with PD, with a total of 177 out of the 280 patients (63.2%). The neuroimaging result was divided into: normal, periventricular and deep subcortical white matter lesions, lacunar strokes and territorial infarction.

Eighty patients in the VP group and 171 patients in the PD group underwent brain ^{123}I -FP-CIT SPECT (see the SPECT protocol in the online supplemental material). In each group separately, we analysed the variables that could affect the ^{123}I -FP-CIT uptake (age, disease duration time, Hoehn and Yahr scale and clinical variables) in patients who underwent SPECT and in patients who did not.

The ^{123}I -FP-CIT SPECT images were analysed by two experienced nuclear-medicine specialists (DGS, VAMO), who were blinded to the patient's clinical status and who evaluated each DAT scan based on a qualitative analysis according to the degree of reduction in radioligand uptake. The image results were classified as normal or abnormal. Furthermore, for visual assessment of the images we used two types of scoring systems. The first system was a commonly used standardised visual system¹⁶ (see details about this scoring system in the online supplemental material).

The second one was the following visual score system which was developed by our nuclear medicine physicians (figure 1):

0. Bilateral normal uptake.
1. Mild or moderate homogeneous and bilateral decreased striatal uptake.
2. Focal deficit of tracer accumulation on any striatal region or homogeneous unilateral striatal diminished uptake.
3. Symmetric or asymmetric striatal reduced uptake, more pronounced in putamen than in caudate, showing a rostrocaudal gradient, with or without other irregular associated defects.

Visual score results were categorised into two patterns (VP pattern/PD pattern), which separately grouped the majority of patients corresponding to each disease.

In addition, an automated semi-quantitative analysis was performed to evaluate specific/non-specific ^{123}I -FP-CIT uptake ratios (see details about the semi-quantitative analysis protocol in the online supplemental material). We performed cluster analyses using the quantitative results provided by ^{123}I -FP-CIT SPECT. For these analyses we used the values of the most affected putamen, the caudate ipsilateral to the most affected putamen and the asymmetry index. Similarly to visual score, the imaging cluster results were used to create a new dichotomous variable consisting of two patterns (VP pattern/PD pattern), which also grouped the majority of patients of each type. Finally, we analysed the relationship between our visual score system and the imaging clusters based on quantification.

To evaluate the ability to differentiate VP and PD, for qualitative analyses we used the dichotomous visual score patterns (VP pattern/PD pattern) and the normal/abnormal result, considering normal SPECT images as a positive test to diagnose VP. For quantitative analyses we used the established dichotomous imaging cluster patterns (VP pattern/PD pattern).

For the case series study, among patients with VP we analysed several clinical features (symptom at onset, arterial hypertension, tremor, impaired postural reflexes, gait disturbances, freezing, falls, cognitive impairment and response to treatment), searching for an association with the SPECT pattern. We compared all these clinical features with dichotomous qualitative analyses (normal/abnormal), visual scores patterns (VP pattern/PD pattern) and imaging cluster patterns (VP pattern/PD pattern). Furthermore, we looked for an association between these SPECT patterns and vascular lesions in neuroimaging studies, and between clinical features and the results of neuroimaging studies.

See details in the online supporting information about the statistical analyses.

RESULTS

As shown in table 1, the mean age at symptom onset and the male to female ratio were higher in the VP group than in the PD group. The mean disease duration time was lower in patients with VP. The Hoehn and Yahr scale was higher in patients with VP than in the PD group.

Among the vascular risk factors observed, hypertension was more frequent in patients with VP than in the PD group. We also observed significant differences in the symptoms at onset: gait disorder was more prevalent in the VP group, whereas tremor was more frequent in the PD group. Rest and mixed tremor were more common in patients with PD but we did not find significant differences in postural tremor. Most patients with VP developed gait disorder during the progression of the disease, which was significantly different from the PD group. Postural instability, falls, dysphagia and cognitive impairment were also more frequently observed in the VP group. After adjusting for age and sex, the differences in all these clinical features remained

Movement disorders

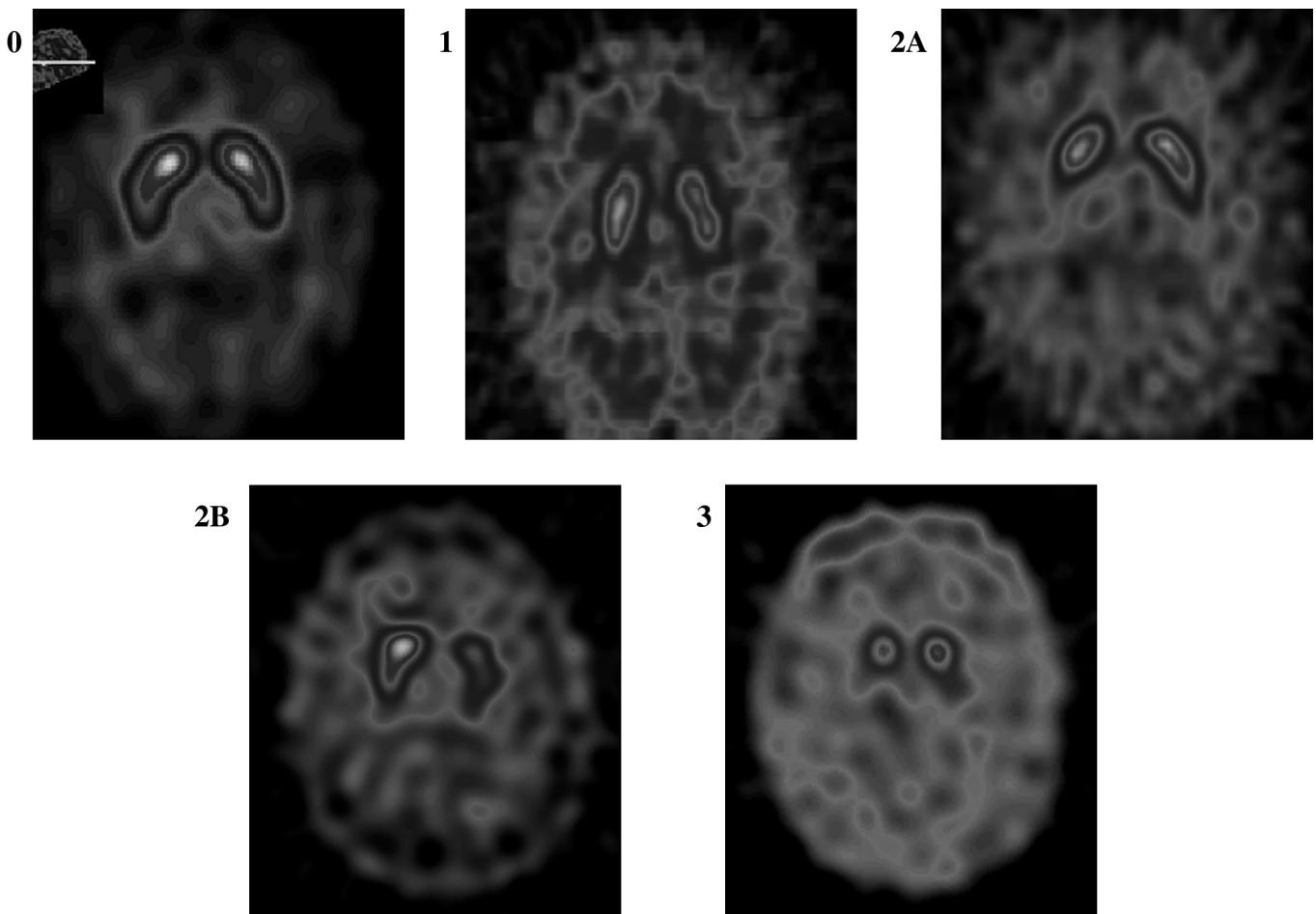


Figure 1 Visual score: 0. Bilateral normal uptake. 1. Mild or moderate homogeneous and bilateral decreased striatal uptake. 2. Focal deficit of tracer accumulation on any striatal region (A) or homogeneous unilateral striatal diminished uptake (B). 3. Symmetric or asymmetric striatal reduced uptake, more pronounced in putamen than in caudate, showing a rostrocaudal gradient, with or without other irregular associated defects.

statistically significant. Gait freezing, urinary incontinence and emotional lability showed no significant difference between the two groups. In the multivariate analysis with imputed values some of the most important clinical findings remained significant, such as gait disorder as symptom at onset, hypertension, tremor, gait disorder during clinical course and dysphagia (see table S1 in the online supplemental material).

In the VP group, 73 of 106 patients (68.9%) received dopaminergic therapy, all of them receiving levodopa and 11 (10.4%) also received dopamine agonists. An improvement was seen in 35 patients (47.9%). In the PD group, 49 of 280 patients (17.6%) received treatment with levodopa, 33 (11.9%) with dopamine agonists and 196 (70.5%) with both, which was statistically different from the VP group. All patients with PD improved after treatment. The mean equivalent dose of levodopa was 409.9 mg in the VP group and 706.6 mg in the PD group, which was also significantly different ($t=4.67$, $df=85.17$, $p<0.001$).

For neuroimaging findings (CT or MRI), normal scans were described only in the PD group. Evidence of vascular lesions was seen on neuroimaging studies in both groups, but was significantly more common in the VP group (table 1).

Table 2 shows the distribution of normal and abnormal scans between the VP and PD groups. Qualitatively, ^{123}I -FP-CIT SPECT images were normal in 32.5% of patients with VP and abnormal in all patients with PD.

Tables 3 and 4 show the distribution of the VP and PD groups in the two different scoring systems. In the standardised scoring analyses, visual scores 0 and 1 mainly grouped patients with VP while visual scores 2 and 3 mostly included patients with PD. However, in the newly developed scoring system, visual scores 0, 1 and 2 mainly grouped patients with VP while visual score 3 mostly included patients with PD. As shown in tables 5 and 6, considering this tendency in the grouping, visual score results were transformed into a new dichotomous variable with two possible patterns: VP pattern and PD pattern.

Our nuclear medicine specialists performed inter-observer and intra-observer agreement for qualitative analyses. For the normal/abnormal analysis the inter-observer agreement was very good (Cohen's $\kappa=0.83$), the intra-observer agreement was very good for observer 1 (Cohen's $\kappa=0.96$) and good for observer 2 (Cohen's $\kappa=0.62$). For the standardised visual score the inter-observer agreement was moderate (Cohen's $\kappa=0.59$) and the intra-observer agreement was very good for both observers (Cohen's $\kappa=0.95$ for observer 1 and 0.83 for observer 2). For the newly developed visual score, the inter-observer agreement was very good (Cohen's $\kappa=0.81$) and the intra-observer agreement was very good for observer 1 (Cohen's $\kappa=0.91$) and good for Observer 2 (Cohen's $\kappa=0.74$).

DAT density expressed as specific/non-specific ^{123}I -FP-CIT SPECT uptake ratios was significantly higher in the most

Table 1 Clinical features and neuroimaging findings in patients with VP and PD

Clinical characteristics	VP	PD	p Value	OR (95% CI)	OR (95% CI)*
Sex (female/male)	32/74	116/164	$\chi^2_{MH}=3.63$, df=1, p=0.049	1.63 (1.01 to 2.64)	
Age at onset (years)	72.6±6.8†	55.3±12.6†	t=-17.13, df=335.24, p<0.001	1.23 (1.17 to 1.28)	
Disease duration (years)	4.7±3.1†	9.1±6.5†	t=8.87, df=360.14, p<0.001	0.78 (0.72 to 0.84)	
Hoehn and Yahr	2.5 (2–3)‡	2 (2–2.5)‡	U=9730, p<0.001		
Hypertension, n§ (%)	81/106 (76.4%)	96/280 (34.3%)	$\chi^2_{MH}=53.14$, df=1, p<0.001	6.21 (3.72 to 10.36)	2.68 (1.41 to 5.11)
Gait disorder as symptom at onset, n§ (%)	75/104 (72.1%)	13/269 (4.8%)	$\chi^2_{MH}=184.14$, df=1, p<0.001	50.93 (25.21 to 102.86)	60.01 (20.77 to 173.38)
Tremor as symptom at onset, n§ (%)	21/104 (20.2%)	168/269 (62.5%)	$\chi^2_{MH}=51.77$, df=1, p<0.001	0.15 (0.09 to 0.26)	0.15 (0.09 to 0.26)
Tremor			$\chi^2_{MH}=30.51$, df=1, p<0.001		
Postural tremor, n§ (%)	21/59 (30.9%)	13/68 (22%)	$\chi^2_{MH}=0.84$, df=1, p=0.35	1.58 (0.71 to 3.53)	1.71 (0.53 to 5.53)
Mixed tremor, n§ (%)	21/68 (30.9%)	75/121 (62%)	$\chi^2_{MH}=15.54$, df=1, p<0.001	0.27 (0.14 to 0.51)	0.30 (0.13 to 0.69)
Rest tremor, n§ (%)	15/62 (24.2%)	137/183 (74.9%)	$\chi^2_{MH}=48.16$, df=1, p<0.001	0.11 (0.05 to 0.21)	0.11 (0.04 to 0.25)
Gait disorder, n§ (%)	102/106 (96.2%)	165/267 (61.8%)	$\chi^2_{MH}=42.42$, df=1, p<0.001	15.76 (5.63 to 44.11)	15.76 (5.63 to 44.11)
Falls, n§ (%)	67/106 (63.2%)	75/280 (26.8%)	$\chi^2_{MH}=42.20$, df=1, p<0.001	4.69 (2.92 to 7.55)	5.42 (2.81 to 10.48)
Postural instability, n§ (%)	75/90 (83.3%)	149/269 (55.4%)	$\chi^2_{MH}=21.20$, df=1, p<0.001	4.02 (2.20 to 7.37)	3.67 (1.75 to 7.67)
Cognitive decline, n§ (%)	43/105 (41%)	32/257 (12.5%)	$\chi^2_{MH}=35.05$, df=1, p<0.001	4.87 (2.85 to 8.34)	2.84 (1.39 to 5.78)
Dysphagia, n§ (%)	29/97 (29.9%)	32/205 (15.6%)	$\chi^2_{MH}=7.45$, df=1, p=0.006	2.30 (1.29 to 4.01)	5.16 (2.12 to 12.57)
Gait freezing, n§ (%)	45/86 (52.3%)	116/234 (49.6%)	$\chi^2_{MH}=0.09$, df=1, p=0.75	1.11 (0.68 to 1.83)	1.43 (0.73 to 2.79)
Urinary incontinence, n§ (%)	43/93 (46.2%)	98/193 (50.8%)	$\chi^2_{MH}=0.35$, df=1, p=0.55	0.83 (0.51 to 1.37)	0.77 (0.39 to 1.54)
Emotional lability, n§ (%)	14/92 (15.2%)	29/148 (19.6%)	$\chi^2_{MH}=0.47$, df=1, p=0.49	0.74 (0.36 to 1.48)	0.95 (0.37 to 2.39)
Response to treatment, n§ (%)	35/73 (47.9%)	241/241 (100%)	$\chi^2_{MH}=137.43$, df=1, p<0.001	—	—
Neuroimaging findings					
Normal, n (%)	0 (0%)	134 (75.7%)	$\chi^2=152.42$, df=1, p<0.001	0.24 (0.19 to 0.31)	
WMD¶, n (%)	95 (89.6%)	38 (21.5%)	$\chi^2=123.62$, df=1, p<0.001	31.59 (15.38 to 64.90)	
Lacunar strokes, n (%)	83 (78.3%)	13 (7.3%)	$\chi^2=148.92$, df=1, p<0.001	45.52 (21.95 to 94.42)	
Territorial infarction, n (%)	16 (15.1%)	0 (0%)	$\chi^2=28.32$, df=1, p<0.001	1.18 (1.08 to 1.27)	

*OR adjusted for age and sex.

†Mean ± SD.

‡Median and IQR.

§Number of patients over the total with the particular clinical feature registered.

¶Periventricular and deep subcortical white matter disease.

affected putamen and caudate and striatum ipsilateral to the most affected putamen in patients with VP compared with the PD group (figure 2). The putaminal area showed the greatest difference in DAT density between the two groups. The putamen/caudate ratio was also higher in patients with VP. The mean asymmetry index was higher in the PD group, showing the presence of a more symmetric ^{123}I -FP-CIT uptake in basal ganglia in patients with VP.

In each group separately, we compared age, disease duration, Hoehn and Yahr scale and clinical features in patients with and without SPECT. No statistically significant differences were found in the VP group. In patients with PD, we found significant differences in age (t=4.31, df=278, p<0.001) and disease duration (t=4.09, df=178.77, p<0.001). Since patients with PD who underwent ^{123}I -FP-CIT SPECT seemed to be younger and with shorter disease duration, we analysed the features of the scans in this cohort and we found that higher age and disease duration

corresponded to lower putamen uptake (Spearman $\rho=-0.311$, p<0.001) and lower caudate uptake (Spearman $\rho=-0.341$, p<0.001). Therefore, the subjects who underwent SPECT are generally less affected than the general PD population.

Cluster analysis results

Three main groups were observed in the imaging clustering (see table S2 in the online supplemental material):

- Cluster number 1 showed small asymmetry between both striata (asymmetry index 6.39). Putamen and caudate uptake ratios were rather high (1.48 and 1.94, respectively).
- Cluster number 2 was characterised by a medium asymmetry index (19.39), low level of the most affected putamen uptake

Table 2 Qualitative analysis of ^{123}I -FP-CIT SPECT images in patients with VP and PD

^{123}I -FP-CIT SPECT images	VP group (n=80)	PD group (n=171)
Normal, n (%)	26 (32.5%)	0 (0%)
Abnormal, n (%)	54 (67.5%)	171 (100%)

 $\chi^2=61.99$, df=1, p<0.001.

^{123}I -FP-CIT, ^{123}I -labelled 2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane; PD, Parkinson's disease; SPECT, single-photon emission computed tomography; VP, vascular parkinsonism.

Table 3 Distribution of patients with VP and PD in the standardised ^{123}I -FP-CIT SPECT visual score

Standardised visual score	VP group (n=80)	PD group (n=171)
0	26 (100%)	0 (0%)
1	35 (71.4%)	14 (28.6%)
2	15 (12.2%)	108 (87.8%)
3	4 (7.5%)	49 (92.5%)

 $\chi^2=127.26$, df=3, p<0.001.

0, bilateral normal uptake; 1, uptake is asymmetrical with normal or almost normal putamen activity in one hemisphere and a more marked change on the other side; 2, uptake is significantly reduced in the putamen on both the right and left sides; 3, uptake is virtually absent from both putamen and caudate nuclei at each side of the brain. ^{123}I -FP-CIT, ^{123}I -labelled 2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane; PD, Parkinson's disease; SPECT, single-photon emission computed tomography; VP, vascular parkinsonism.

Movement disorders

Table 4 Distribution of patients with VP and PD in the newly developed ^{123}I -FP-CIT SPECT visual score

New developed visual score	VP group (n=80)	PD group (n=171)
0	26 (100%)	0 (0%)
1	14 (93.3%)	1 (6.7%)
2	27 (100%)	0 (0%)
3	13 (7.1%)	170 (92.9%)

$\chi^2=191.08$, $\text{df}=3$, $p<0.001$.

0, bilateral normal uptake; 1, mild or moderate homogeneous and bilateral decreased striatal uptake; 2, focal deficit of tracer accumulation on any striatal region or homogeneous unilateral striatal diminished uptake; 3, symmetric or asymmetric striatal reduced uptake, more pronounced in putamen than in caudate, showing a rostrocaudal gradient, with or without other irregular associated defects.

^{123}I -FP-CIT, ^{123}I -labelled 2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane; PD, Parkinson's disease; SPECT, single-photon emission computed tomography; VP, vascular parkinsonism.

ratio (0.58) and slightly decreased ipsilateral caudate uptake ratio (1.10).

- Cluster number 3 was characterised by a high asymmetry index (74.44) and very low levels of most affected putamen and ipsilateral caudate specific uptake ratios (0.27 and 0.61, respectively).

As shown in table 7, cluster 1 was mostly made up of patients with VP, whereas clusters 2 and 3 mainly included patients with PD.

In a similar way to visual analyses, imaging clusters were divided into two patterns: VP pattern (cluster 1) and PD pattern (clusters 2 and 3) (table 8).

Lastly we analysed the relationship between our visual score system and the imaging clusters based on quantification. We found a significant association between VP patterns and PD patterns (see tables S3 and S4 in the online supplemental material). Furthermore, in patients with VP we analysed the association between imaging clusters and normal/abnormal ^{123}I -FP-CIT SPECT studies and we found that most of the normal studies were grouped in cluster 1, while the abnormal studies were spread over the three clusters (see table S5 in the online supplemental material).

As shown in table 9, analyses using patterns of the newly developed visual score showed the highest ability to differentiate between VP and PD compared with qualitative analyses expressed as normal/abnormal imaging, standardised visual score and imaging cluster patterns.

Clinical features related to neuroimaging findings

Among clinical features analysed in patients with VP, by searching for a correlation with the neuroimaging findings we found the following results:

- Patients with subcortical and periventricular white matter disease more frequently had postural instability ($\chi^2=7.48$, $\text{df}=1$, $p=0.02$; OR=5.75, 95% CI 1.47 to 22.39).

Table 5 Distribution of patients with VP and PD in the two patterns of the standardised visual score

Visual score patterns	VP group (n=80)	PD group (n=171)
VP pattern (0, 1)	61 (81.3%)	14 (18.7%)
PD pattern (2, 3)	19 (10.8%)	157 (89.2%)

$\chi^2=120.50$, $\text{df}=1$, $p<0.001$.

PD, Parkinson's disease; VP, vascular parkinsonism.

- Patients with lacunar strokes more frequently had falls ($\chi^2=7.32$, $\text{df}=1$, $p=0.01$; OR=3.61, 95% CI 1.38 to 9.42).
- Patients with territorial infarction had a lower response to treatment ($\chi^2=6.68$, $\text{df}=1$, $p=0.01$; OR=0.09, 95% CI 0.01 to 0.79).

Clinical features related to the SPECT results

Among clinical features analysed in patients with VP, we only found a correlation between the visual score patterns and the presence of falls, such that, patients with VP and PD visual score pattern showed a lower probability of having falls ($\chi^2=5.36$, $\text{df}=1$, $p=0.02$; OR=0.25, 95% CI 0.72 to 0.85). Binary logistic regression was further assessed adjusting for age and sex with a significant result for the presence of falls ($p=0.03$).

Neuroimaging findings related to the SPECT pattern

No association was found between vascular lesions and SPECT patterns in the VP group.

DISCUSSION

In this study, we observed significant differences regarding sex distribution. As reported previously,^{5 12 17 18} the male to female ratio was higher in the VP group. These results suggest that men have a greater risk of developing VP than women. We also observed significant differences in the age at onset of symptoms and the duration of the disease. Winikates and Jankovic¹⁷ compared 69 patients with VP and 277 patients with PD. They concluded that patients in the vascular group were on average 8.6 years older than patients in the PD group and that the disease duration at the moment of evaluation was shorter among patients with VP (0.82 years). These differences have also been confirmed in some previous studies.^{1 12 19 20} We found greater differences in our study, with an age at onset 17.3 years older and a mean disease duration time 4.4 years shorter in the VP group. However, it must be taken into consideration that patients with PD seen at our centre are on average younger than those described in the general population. This may result in stronger differences between the two groups and could be a limitation of our study. To solve this problem, further studies should be carried out including patients from the general population instead of patients from clinical bases.

The higher prevalence of vascular risk factors in patients with VP has also been previously reported. Several authors^{12 17 18 21 22} have found that hypertension is significantly more common in the VP group than in the PD group, whereas there are no data on smoking or hypercholesterolaemia as vascular risk factors for VP.²¹ We also analysed the prevalence of hypertension and found similar results.

In our study, the clinical features of VP at onset and during clinical course were similar to those described by Critchley and other authors.^{1 5 19 23} We found that the most common symptom at onset in PD was tremor, whereas patients with VP presented mostly with gait disorder. Patients with VP in our

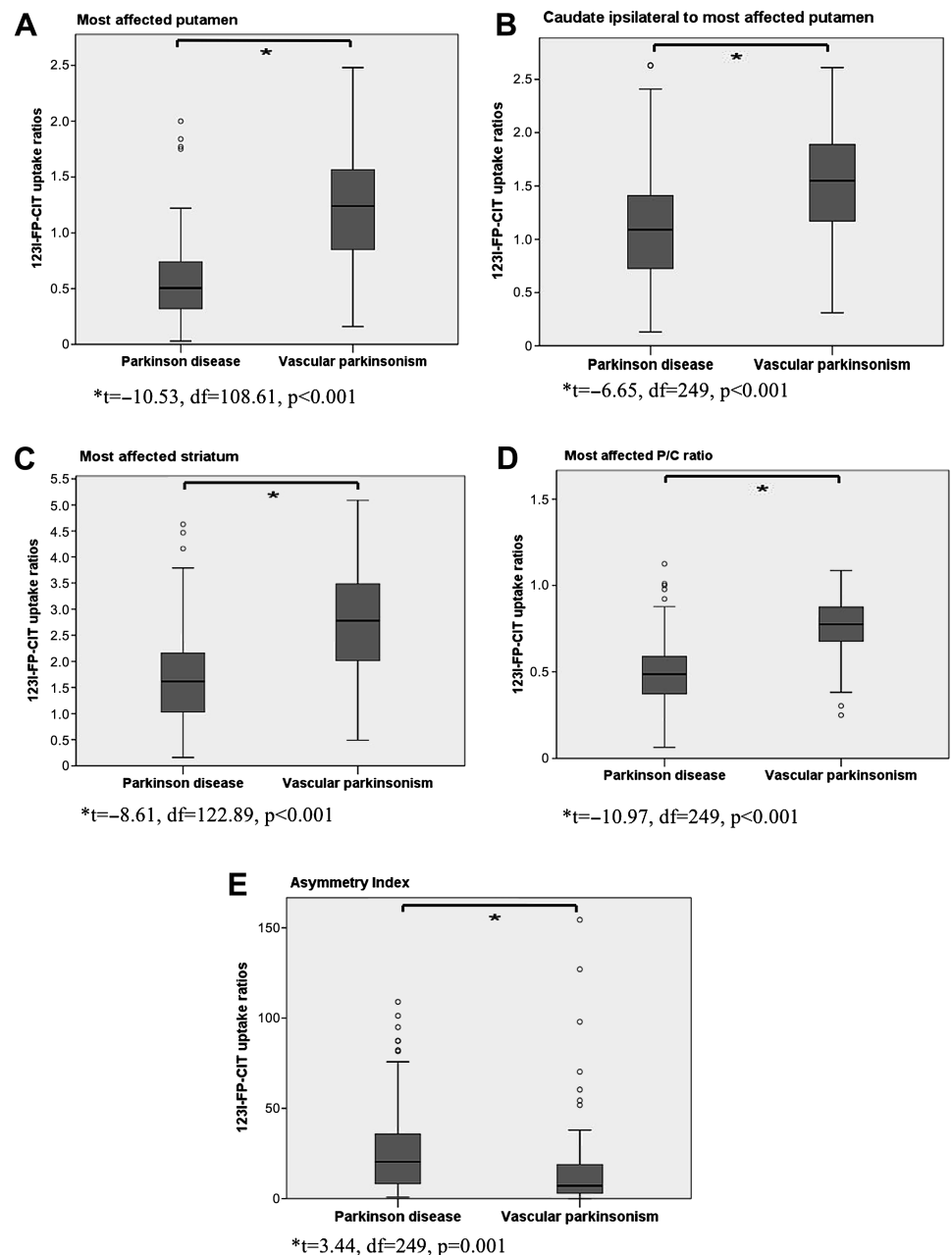
Table 6 Distribution of patients with VP and PD in the two patterns of the newly developed visual score

Visual score patterns	VP group (n=80)	PD group (n=171)
VP pattern (0, 1, 2)	67 (98.5%)	1 (1.5%)
PD pattern (3)	13 (7.1%)	170 (92.9%)

$\chi^2=190.84$, $\text{df}=1$, $p<0.001$.

PD, Parkinson's disease; VP, vascular parkinsonism.

Figure 2 (A–C) Dopamine transporter density expressed as specific/non-specific ^{123}I -labelled 2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane (^{123}I -FP-CIT) uptake ratios in the most affected putamen, ipsilateral caudate and ipsilateral striatum in patients with vascular parkinsonism (VP) and Parkinson's disease (PD). (D) Putamen/caudate ratio in patients with VP and PD. (E) Asymmetry index in patients with VP and PD.



study were more likely to have gait disorder, postural instability, falls and dementia and were less likely to experience tremor compared with patients with PD. Although these results could be partially explained by the difference in age between patients with PD and those with VP in our population, the differences remained statistically significant after adjusting for age and sex. These findings are in agreement with those obtained by other authors.^{12 17 24–28} However, unlike other reports, we have not found significant differences in gait freezing. Consistent with other studies,^{12 17 19 29–31} our patients with VP were less likely to respond to levodopa treatment. Approximately half of them did not improve after treatment. Considering the proportion of patients with a positive response, in doubtful cases a therapeutic trial with levodopa should be considered.¹⁹ One of the limitations of our study is that the data on neurological features were based on clinical records and not on prospective follow-up observations. Thus, we did not have chronologically complete information for all patients. For this reason multivariate

analyses including all clinical variables could not be performed in our study, since a single missing value of any variable excluded the patient in question from the analyses. This results in a substantial reduction in cohort size and the consequent loss of statistical power. Future prospective studies should be carried out to solve these problems.

In line with previous literature,^{6 10 14 17} the predominant neuroimaging findings (CT or MRI) in our study in patients with VP were subcortical white matter lesions, followed by lacunar strokes and, less frequently, territorial infarction. Normal scans were described only in the PD group. Evidence of vascular lesions was seen on neuroimaging studies in both groups, but was significantly more common in the VP group.

In our study the qualitative ^{123}I -FP-CIT SPECT imaging analysis was abnormal in about two-thirds of patients with VP. This proportion of abnormal imaging is higher than in previous studies.^{9 13} To try to further differentiate the SPECT results between patients with VP and those with PD, we used two

Movement disorders

Table 7 Distribution of patients with VP and PD in the imaging clusters

Imaging clusters	VP group (n=80)	PD group (n=171)
1	47 (79.7%)	12 (20.3%)
2	27 (17.2%)	130 (82.8%)
3	6 (17.1%)	29 (82.9%)

χ^2 linear =55.63, df=1, $p<0.001$ ($\rho=-0.486$, $p<0.001$).
PD, Parkinson's disease; VP, vascular parkinsonism.

different visual scores, the standardised one¹⁶ and one proposed by our group, both of which were made up of four different items. Based on SPECT semi-quantitative data, we performed a cluster analysis obtaining three different clusters. Our visual score patterns showed higher ability to differentiate VP and PD compared with imaging cluster, with the standardised scoring system and with qualitative analyses expressed as normal/abnormal imaging. However, when considering predictive values of diagnostic tests, it is important to recognise the influence of the prevalence of the disease, so it should be taken into account that it is possible that the reported data do not completely reflect the usual clinical conditions. Although one might expect that a quantitative approach would be more accurate in differentiating VP from PD, the explanation for a better precision of visual scoring is probably related to the distribution of alterations in striatal uptake in VP which are very irregular in distribution and size. The use of 'regions of interest' (ROIs) comprising the head of the caudate nucleus or entire putamen is not able to reflect the heterogeneous changes that occur in VP, whereas such changes can be detected by the visual analysis made by a nuclear medicine physician.

After comparing clinical features and the response to levodopa with SPECT results (dichotomous qualitative analyses (normal/abnormal), visual scores, imaging clusters), we only found an association between our visual score and the presence of falls. We did not find any association between the neuroimaging findings and the SPECT result.

Many reports^{9 13 32} claim that striatal ¹²³I-FP-CIT binding is preserved or only mildly reduced in VP. However, Zijlmans *et al*³² also described that dopaminergic deficit in patients with VP can sometimes be as marked as in patients with PD. Contrafatto *et al*³³ recently reported that the striatal asymmetry index is usually significantly higher in PD compared with VP, although occasionally, high asymmetry in bilateral uptake ratios can be found in these patients.³² In our study, we also found higher caudate and putamen uptake and higher putamen/

Table 8 Distribution of patients with VP and PD in the two imaging cluster patterns

Imaging cluster patterns	VP group (n=80)	PD group (n=171)
VP pattern (cluster 1)	47 (79.7%)	12 (20.3%)
PD pattern (clusters 2, 3)	33 (17.2%)	159 (82.8%)

$\chi^2=81.12$, df=1, $p<0.001$.
PD, Parkinson's disease; VP, vascular parkinsonism.

caudate ratio in patients with VP compared with those with PD. The asymmetry index in our patients was also significantly higher in the PD group than in the VP group. This is consistent with the idea that the disease in VP is usually more diffusely distributed than in PD. All these data contribute to supporting the notion that this disorder is distinct from PD. Visual analysis and semi-quantitative analysis using ROIs provide a similar diagnostic performance in the identification of nigrostriatal degeneration. In general, semi-quantitative analysis does not provide additional information to the visual system;³⁴ in some cases, experienced observers are able to identify patterns with extremely subtle changes, which cannot be observed via the ROI analysis.³⁵ It would be necessary to implement new methods of quantitative analysis, specifically designed for this condition, to overcome these limitations.

A limitation of our study was that ¹²³I-FP-CIT SPECT was not performed in all patients. After analysing the variables that could affect the ¹²³I-FP-CIT uptake (age, disease duration, Hoehn and Yahr scale and clinical features) among patients with and without SPECT, no statistically significant differences were found in the VP group. However, we found lower age and shorter disease duration in patients with PD who underwent SPECT. We also found that higher age and longer disease duration corresponded to lower putamen and caudate uptake. Taking this into account, although in the PD group patients who underwent SPECT are not completely representative of the whole PD cohort, it seems that if these patients were older or had a higher evolution time our results would have been at least equal to or better in terms of sensibility and specificity.

To our knowledge, this is the study with the largest number of patients with VP included until now. Furthermore, it was conducted in a population from southern Spain, obtaining similar results to previous studies, which suggests that VP features are not influenced by the population characteristics. Thus, all the clinical features and the imaging findings which have been found to differ between both groups could be considered useful tools in differentiating VP from PD.

Table 9 Ability of qualitative analysis of normal ¹²³I-FP-CIT SPECT images, standardised and new visual scores patterns and imaging cluster patterns to differentiate between VP and PD

	Qualitative (normal/abnormal)*	Standardised visual score (visual score patterns: 0, 1/2, 3)†	New visual score (visual score patterns: 0, 1, 2/3)‡	Quantitative (imaging cluster patterns: 1/2, 3)§
Sensitivity	32.5 (23.2 to 43.4)	76.2 (65.9 to 84.2)	83.7 (74.2 to 90.3)	58.7 (47.8 to 68.9)
Specificity	100 (97.8 to 100)	91.8 (86.7 to 95.1)	99.4 (96.8 to 99.9)	93 (88.1 to 95.9)
Positive predictive value	100 (87.1 to 100)	81.3 (71.1 to 88.5)	98.5 (92.1 to 99.7)	79.6 (67.7 to 88)
Negative predictive value	76 (70 to 81.1)	89.2 (83.8 to 93)	92.9 (82.2 to 95.8)	82.8 (76.8 to 87.5)
Accuracy	78.5 (73 to 83.1)	86.9 (82.1 to 90.5)	94.4 (90.9 to 96.6)	82.1 (76.9 to 86.3)

Data are presented as % (95% CI).

*Qualitative ¹²³I-FP-CIT SPECT analyses expressed as normal and abnormal imaging.

†Standardised visual score dichotomised in VP pattern (visual score 0, 1) and PD pattern (visual score 2, 3).

‡Newly developed visual score dichotomised in VP pattern (visual scores 0, 1, 2) and PD pattern (visual score 3).

§Imaging clusters dichotomised in VP pattern (cluster 1) and PD pattern (clusters 2, 3).

¹²³I-FP-CIT, ¹²³I-labelled 2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane; PD, Parkinson's disease; SPECT, single-photon emission computed tomography; VP, vascular parkinsonism.

Acknowledgements We would like to thank Juan Manuel Praena Fernández for his help with the statistical analyses.

Contributors SB-R, PM: substantial contributions to conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting the article, revising it critically for important intellectual content, final approval of the version to be published. VAM-O, FJG-G, AMO: analysis and interpretation of data, revising the article critically for important intellectual content, final approval of the version to be published. DG-S: substantial contributions to conception and design, analysis and interpretation of data, revising the article critically for important intellectual content, final approval of the version to be published. IH-F: acquisition of data, analysis and interpretation of data, revising the article critically for important intellectual content, final approval of the version to be published. SJ, MTC, FC, MC: acquisition of data, revising the article critically for important intellectual content, final approval of the version to be published.

Funding IH-F, SJ, MTC, FC, MC and MP received support in the form of grants from the Ministerio de Ciencia e Innovación de España (SAF2007-60700); the Instituto de Salud Carlos III (PI10/01674); the Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía (CVI-02526, CTS-7685); the Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (PI-0377/2007, PI-0741/2010), the Sociedad Andaluza de Neurología and the Jaques and Gloria Gossweiler Foundation.

Competing interests None.

Ethics approval Ethics approval was provided by the local ethics committee of Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

- Critchley M. Arteriosclerotic parkinsonism. *Brain* 1929;**52**:23–83.
- Thanvi B, Lo N, Robinson T. Vascular parkinsonism—an important cause of parkinsonism in older people. *Age Ageing* 2005;**34**:114–19.
- Tolosa ES, Santamaría J. Parkinsonism and basal ganglia infarcts. *Neurology* 1984;**34**:1516–18.
- Fazekas F. Magnetic resonance signal abnormalities in asymptomatic individuals: their incidence and functional correlates. *Eur Neurol* 1989;**29**:164–8.
- Yamanouchi H, Nagura H. Cerebrovascular parkinsonism—clinicopathologic study. *Rinsho Shinkeigaku* 1995;**35**:1457–8.
- Rampello L, Alvano A, Battaglia G, et al. Different clinical and evolutionary patterns in late idiopathic and vascular parkinsonism. *J Neurol* 2005;**252**:1045–9.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psych* 1992;**55**:181–4.
- Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D, et al. Decreased single-photon emission computed tomographic [¹²³I]β-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;**38**:589–98.
- Gerschlag W, Bencsits G, Pirker W, et al. [¹²³I] β-CIT SPECT distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;**17**:518–23.
- Sibon I, Fenelon G, Quinn NP, et al. Vascular parkinsonism. *J Neurol* 2004;**251**:513–24.
- Kalra S, Grosset DG, Benamer HT. Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 2010;**25**:149–56.
- Demirkiran M, Bozdemir H, Sarica Y. Vascular parkinsonism: a distinct, heterogeneous clinical entity. *Acta Neurol Scand* 2001;**104**:63–7.
- Lorberboym M, Djaldetti R, Melamed E, et al. [¹²³I]-FP-CIT SPECT imaging of dopamine transporters in patients with cerebrovascular disease and clinical diagnosis of vascular parkinsonism. *J Nucl Med* 2004;**45**:1688–93.
- Zijlmans J, Andrew E, Flavia F, et al. [¹²³I] FP-CIT SPECT study in vascular parkinsonism and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;**22**:1278–85.
- Zijlmans J, Daniel S, Hughes A, et al. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord* 2004;**19**:630–40.
- Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [¹²³I]-FP-CIT SPECT imaging: the [¹²³I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000;**15**:503–10.
- Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. *Arch Neurol* 1999;**56**:98–102.
- Chang CM, Yu YL, Ng HK, et al. Vascular pseudoparkinsonism. *Acta Neurol Scand* 1992;**86**:588–92.
- Fitzgerald P, Jankovic J. Lower body parkinsonism: evidence of vascular etiology. *Mov Disord* 1989;**4**:249–60.
- Jellinger KA. Vascular parkinsonism—neuropathological findings. *Acta Neurol Scand* 2002;**105**:414–15.
- Sibon I, Tison F. Vascular parkinsonism. *Curr Opin Neurol* 2004;**17**:49–54.
- Inzelberg R, Bornstein NM, Reider I, et al. Basal ganglia lacunes and parkinsonism. *Neuroepidemiology* 1994;**13**:108–12.
- Yamanouchi H, Nagura H. Neurological signs and frontal white matter lesions in vascular parkinsonism: a clinicopathologic study. *Stroke* 1997;**28**:965–9.
- Fenelon G, Houeto JL. Vascular Parkinson syndromes: a controversial concept. *Rev Neurol* 1998;**154**:291–302.
- Peters S, Eising EG, Przuntek H, et al. Vascular parkinsonism: a case report and review of the literature. *J Clin Neurosci* 2001;**8**:268–71.
- van Zagen M, Lodder J, Kessels F. Gait disorder and parkinsonian signs in patients with stroke related to small deep infarcts and white matter lesions. *Mov Disord* 1998;**13**:89–95.
- Benamer HT, Grosset DG. Vascular parkinsonism: a clinical review. *Eur Neurol* 2009;**61**:11–15.
- Gomes da Silva E, Viana MA, Quagliato EM. Vascular parkinsonism: analysis of seven cases. *Arg Neuropsiquiatr* 2006;**64**:568–71.
- Gupta D, Kuruvilla A. Vascular parkinsonism: what makes it different? *Postgrad Med J* 2011;**87**:829–36.
- Constantinescu R, Richard I, Kurlan R. Levodopa responsiveness in disorders with parkinsonism: a review of the literature. *Mov Disord* 2007;**22**:2141–8.
- Zijlmans JC, Katzenschlager R, Daniel SE, et al. The L-dopa response in vascular parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;**75**:545–7.
- Zijlmans J, Jan CM. The role of imaging in the diagnosis of vascular parkinsonism. *Neuroimag Clin N Am* 2010;**20**:69–76.
- Contrafatto D, Mostile G, Nicoletti A, et al. [¹²³I]FP-CIT-SPECT asymmetry index to differentiate Parkinson's disease from vascular parkinsonism. *Acta Neurol Scand* 2012;**126**:12–16.
- Suarez Piñera M, Prat ML, Mestre-Frusco A, et al. Interobserver agreement in the visual and semi-quantitative analysis of the [¹²³I]-FP-CIT SPECT images in the diagnosis of Parkinsonian syndrome. *Rev Esp Med Nucl* 2011;**30**:229–35.
- Scherflier C, Nocker M. Dopamine transporter SPECT: how to remove subjectivity? *Mov Disord* 2009;**24**:721–4.

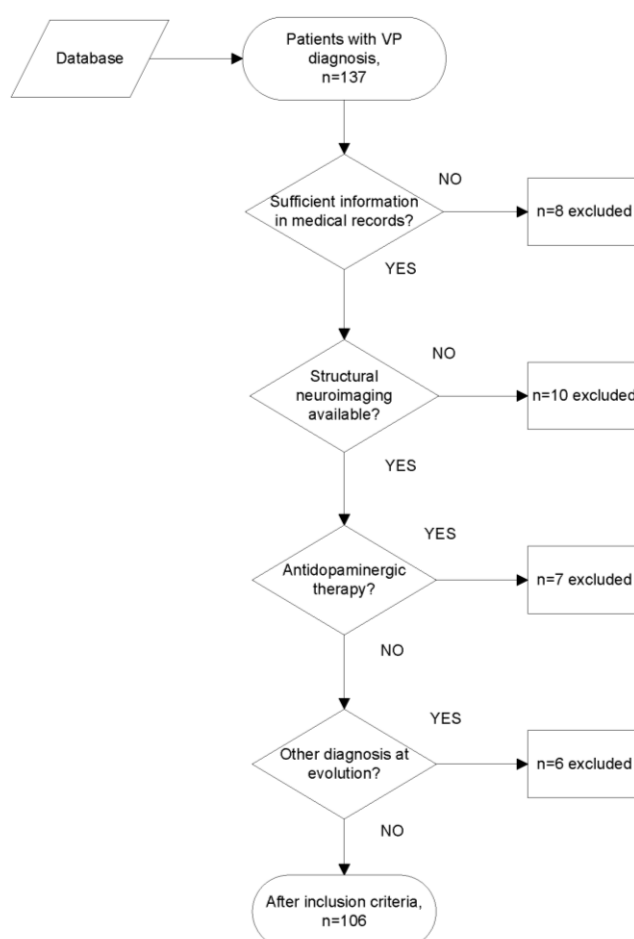
CLINICAL FEATURES AND ¹²³I-FP-CIT SPECT IMAGING IN VASCULAR PARKINSONISM AND PARKINSON DISEASE

Benítez-Rivero S, MD¹, Marín-Oyaga VA, MD², García-Solís D, MD^{2,3}, Huertas-Fernández I, MSc¹, García-Gómez FJ, MD², Jesús S, MD¹, Cáceres MT, MD¹, Carrillo F, MD¹, Ortiz AM, MD², Carballo M, MD, PhD¹ and Mir P, MD, PhD^{1,3}.

Supplemental material

Supplemental Methods: Selection of vascular parkinsonism (VP) patients

The diagnosis of VP in our study was made during clinical follow-up after several visits, based on the criteria proposed by Zijlmans et al, in which it must be demonstrated the presence of cerebrovascular disease, usually defined by evidence of relevant lesions by brain imaging (CT or MRI). Out of the 137 patients initially selected from the databases of our centre with the diagnosis of VP from 2006 to 2011, 8 patients were excluded for insufficient information, 10 patients for non-availability of structural neuroimaging, 6 patients for the use of antidopaminergic drugs and 7 patients due to other diagnoses throughout the evolution of the disease. Finally, we retrospectively evaluated a cohort of 106 patients with VP (Supplemental Figure 1).



Supplemental Methods: Comparison of VP and PD clinical features

The clinical information in the VP group was compared to those observed in the PD group. Supplemental Figure 1 Flowchart of VP patients selection These data included patients' sex, age at onset of symptoms, duration of the disease, symptom at onset, Hoehn and Yahr scale, presence of arterial hypertension, rest, postural and/or mixed tremor, impaired postural reflexes, gait disturbances, freezing, falls, cognitive impairment, dysphagia, emotional lability, urinary incontinence and response to treatment. The definition of a responder to treatment was based on clinical notes when the neurologist recorded a significant clinical response and/or the patient expressed clinical improvement. From the total number of observations, 91.4% were available whilst 8.6% were missing. Twelve of the clinical variables analyzed contained some missing value (70.6%). From the 386 cases, 238 (61.7%) contained some variable with missing value.

Supplemental Methods: ^{123}I -FP-CIT SPECT protocol

Patients gave informed written consent for the ^{123}I -FP-CIT SPECT scan after a full discussion of possible risks and benefits as is the general practice in our hospital. Patients underwent a brain SPECT scan with a dual-head rotating gamma camera (Philips Axis) fitted with LEHR fan-beam collimators. In order to block the thyroid uptake of free radioactive iodide, patients were given oral potassium perchlorate at 500 mg 30 minutes before intravenous injection of 185MBq of ^{123}I -FP-CIT (Ioflupane, Datscan®, GE Healthcare). Images were acquired between 3 and 4 hours after injection of the radioligand. A total of 120 images of 30 seconds each over a 360° circular orbit were acquired on a 128 x 128 matrix (1.5 zoom). Reconstruction was performed by filtered back-projection using a Butterworth filter without attenuation correction and further reorientation to obtain transaxial slices.

Supplemental Methods: Standardized scoring system for ^{123}I -FP-CIT SPECT visual assessment.

a) Normal ^{123}I -FP-CIT SPECT images

Normal images are characterized by uptake of the tracer in both right and left putamen and caudate nuclei. The image is largely symmetrical with approximately equal levels of uptake on both left and right sides. Activity is contained close to the centre of the image forming 2 crescent shaped areas of uptake.

b) Abnormal ^{123}I -FP-CIT SPECT image type 1

Uptake is asymmetrical with normal or almost normal putamen activity in one hemisphere and a more marked change on the other side. The reduction in uptake is likely to be found in the side opposite to the subject's first affected side. The result is that uptake is limited to a roughly circular area.

c) Abnormal ^{123}I -FP-CIT SPECT image type 2

Uptake is significantly reduced in the putamen on both the right and left sides. Activity is confined to the caudate nuclei and forms 2 roughly symmetrical circular areas.

d) Abnormal ^{123}I -FP-CIT SPECT image type 3

Uptake is virtually absent from both putamen and caudate nuclei on each side of the brain resulting in a significant reduction in contrast and the visualization of background activity throughout the rest of the image.

Supplemental Methods: ^{123}I -FP-CIT SPECT semi-quantitative analysis

The semi-quantitative analysis was performed to evaluate specific/non-specific ^{123}I -FP-CIT uptake ratios using the HERMES-BRASS software (version 3.5), which included spatial normalization of patient studies to a ^{123}I -FP-CIT mean template, followed by calculation of specific striatal DAT binding using a standardised 3-D volume-of-interest map. The following parameters were calculated:

Specific striatal binding = [(striatum-reference region) / reference region] of each striatum region. Reference region refers to occipital cortex.

Putamen to caudate ratio = [specific putamen binding / specific caudate binding].

Asymmetry index = [(right striatum binding – left striatum binding) / (right striatum binding + left striatum binding)] x 2 x 100[14].

Supplemental Methods: Statistical analysis

We used the Mantel-Haenszel Chi-square statistic (χ_{MH}) to determine the relationship between qualitative variables. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were estimated for all qualitative variables in each group studied. To analyse the type of tremor we also used the Mantel-Haenszel Chi-square test (χ_{MH}), comparing each type of tremor separately (postural/mixed/rest) with patients that did not have this feature. Quantitative data were assessed using Student's t-tests. To analyse the difference in severity between both groups (Hoehn and Yahr scale) we used the Mann-Whitney U test. Binary logistic regression was also applied to univariate analyses to adjust each clinical variable for age and sex in both groups. We also performed a multivariate analysis including inferred values for the missing data. Descriptive statistics, including Little's MCAR test, and patterns of missingness were checked in order to ensure the missing data were completely at random (MCAR). Since the missingness rate was above 5%, multiple imputation method is thought to be more robust and less biased in the estimates. We therefore computed the Markov chain Monte Carlo (MCMC) method for multiple imputation (M=5), due to the missing data were arbitrarily arranged. After imputation, binary logistic regression was computed.

For the qualitative evaluation of ^{123}I -FP-CIT SPECT images we performed inter-observer and intra-observer agreement analyses (Cohen's kappa coefficient). Quantitative imaging data were assessed using Student's t-tests.

Cluster analysis was performed using the TwoStep cluster algorithm included in PASW Statistics. Euclidean distance was used as a dissimilarity measure. Linear trend Chi-square (χ^2 linear) was applied to determine the correlation between imaging clusters and diagnosis.

We carried out a comparative analysis between the four methods: dichotomous qualitative analysis, standardized visual score, new developed visual score and imaging clusters. In order to compare performance, Area Under Curve (AUC) with the corresponding 95% confidence intervals was evaluated. AUCs of the four models were compared using the pROC package in R (<http://cran.r-project.org/web/packages/pROC/>).

The ability of ^{123}I -FP-CIT SPECT to differentiate VP and PD was determined by sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and accuracy using both qualitative and semi-quantitative analyses.

Data were analysed using PASW Statistics 18. After Bonferroni correction for multiple comparisons, a *P*-value <0.0025 was considered statistically significant.

Supplemental Results: Comparative analysis between the ^{123}I -FP-CIT SPECT evaluation methods.

The comparison of AUCs showed that the new developed visual score system performed significantly better than all the other three methods: dichotomous qualitative analysis ($p<0.0001$), standardized visual score system ($p<0.0001$) and imaging clusters ($p<0.0001$). Likewise, we found that the standardized visual score method overperformed significantly both the dichotomous qualitative analysis ($p=0.004$) and the imaging clusters ($p=0.009$) (Table S6).

Table S1 Logistic regression for multivariate analysis with imputed missing values

CLINICAL CHARACTERISTICS	P- VALUE	OR (95% CI)
Sex (female/male)	df=1, $P=0.24$	0.53 (0.18-1.54)
Age at onset (year)	df=1, $P=0.48$	1.11 (0.82-1.51)
Age	df=1, $P=0.66$	1.07 (0.79-1.46)
Disease duration time (year)	df=1, $P=0.18$	0.81 (0.59-1.10)
Hypertension	df=1, $P=0.04$	0.34 (0.12-0.96)
Gait disorder as symptom at onset	df=1, $P<0.001$	0.01 (0.00-0.06)
Tremor as symptom at onset	df=1, $P=0.23$	0.36 (0.07-1.89)
Tremor	df=3, $P=0.01$	
Postural tremor	df=1, $P=0.05$	5.43 (0.99-29.82)
Mixed tremor	df=1, $P=0.001$	12.22 (2.67-55.79)
Rest tremor	df=1, $P=0.01$	6.99 (1.42-34.35)
Gait disorder	df=1, $P=0.03$	0.18 (0.04-0.87)
Falls	df=1, $P=0.07$	0.34 (0.11-1.10)
Postural instability	df=1, $P=0.18$	0.41 (0.11-1.52)
Cognitive decline	df=1, $P=0.20$	0.45 (0.13-1.53)
Dysphagia	df=1, $P=0.01$	0.14 (0.03-0.63)
Gait freezing	df=1, $P=0.11$	2.98 (0.78-11.32)
Urinary incontinence	df=1, $P=0.13$	2.55 (0.76-8.54)
Emotional lability	df=1, $P=0.17$	2.96 (0.63-13.92)

Table S2 Mean values of parameters in clusters

CLUSTER	Asymmetry Index	Putamen uptake ratio	Caudate uptake ratio
1	6.39	1.48	1.94
2	19.39	0.58	1.10
3	74.44	0.27	0.61

Table S3 Association between visual score and imaging clusters.

		CLUSTERS		
		1	2	3
VISUAL SCORE	0	25 (96.2%)	0 (0%)	1 (3.8%)
	1	7 (46.7%)	8 (53.3%)	0 (0%)
	2	16 (59.3%)	9 (33.3%)	2 (7.4%)
	3	11 (6%)	140 (76.5%)	32 (17.5%)

$\chi^2=132.62$, df=6, $P<0.001$

Table S4 Association between visual score and imaging cluster patterns (VP/PD patterns)

		CLUSTER PATTERNS	
		VP PATTERN	PD PATTERN
VISUAL SCORE PATTERNS	VP PATTERN	48 (70.6%)	20 (29.4%)
	PD PATTERN	11 (6%)	172 (94%)

$\chi^2=114.98$, df=1, $P<0.001$

Table S5 Association between clusters and VP subtypes (VP without SDD and VP with SDD)

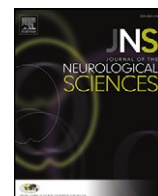
		VP SUBTYPES	
		NO SDD (Normal)	SDD (Abnormal)
CLUSTERS	1	25 (53.2%)	22 (46.8%)
	2	0 (0%)	27 (100%)
	3	1 (16.7%)	5 (83.3%)

$\chi^2=22.86$, df=2, $P<0.001$

No SDD: scan without dopamine deficit, SDD: scan with dopamine deficit.

Table S6 AUCs of the four methods, standard errors and 95% confidence intervals.

METHOD	AUC	SE	95% CI
New developed visual score	0.910	0.026	0.858-0.962
Standardized visual score	0.830	0.033	0.766-0.894
Normal/abnormal analysis	0.747	0.039	0.670-0.824
Imaging clusters	0.757	0.038	0.683-0.831



Clinical features and neuropsychological profile in vascular parkinsonism



Sonia Benítez-Rivero^a, María J. Lama^a, Ismael Huertas-Fernández^a, Paloma Álvarez de Toledo^a,
María T. Cáceres-Redondo^a, Juan F. Martín-Rodríguez^a, Fátima Carrillo^a, Manuel Carballo^a,
Francisco J. Palomar^{a,b}, Pablo Mir^{a,b,*}

^a Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Seville, Spain

^b Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 March 2014

Received in revised form 10 July 2014

Accepted 21 July 2014

Available online 28 July 2014

Keywords:

Cerebrovascular disease

Cognitive disorders

Vascular dementia

Memory

Neuropsychology

Parkinson's disease

ABSTRACT

Background: The clinical profile in vascular parkinsonism (VP) patients is well described in the literature, but little is known about the neuropsychological features of this disease. The aim of our study was to evaluate the clinical characteristics and the profile of cognitive impairment in patients with VP.

Methods: We prospectively evaluated 12 patients with VP, 15 with Parkinson's disease (PD) and 13 healthy controls (HC) with similar age and sex distribution. Different clinical and demographic details were collected. All subjects underwent detailed neurological and neuropsychological examinations. The neuropsychological tests included analysis of global efficiency, executive function, verbal memory, language and visuospatial function.

Results: VP patients exhibited lower disease duration, older age at onset and higher frequency of cardiovascular risk factors. Non-motor symptoms were found to be more frequent in PD. We found that VP patients developed cognitive impairment with a significantly higher frequency than HC of a similar age. Additionally, we found that these patients had a global pattern of cognitive impairment, including executive function, verbal memory and language. Only visuospatial function was more impaired in PD than in HC.

Conclusions: Our data contribute to clarify the pattern of neuropsychological impairment in VP. Therefore, in the clinical evaluation, besides assessing the motor status of the patient, given that these symptoms are frequently found not to be self-reported complaints, the neurologist should evaluate them routinely as a comprehensive assessment of this disease.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Since Critchley's first description [1], 'vascular parkinsonism' (VP) has been a debatable concept in neurology [2]. However, in the last decades, postmortem studies showing that cerebrovascular disease can produce clinical features similar in all aspects to Parkinson's disease (PD) have helped in reviving the concept of VP [3].

The differentiation of VP from PD represents a diagnostic challenge for physicians and even for neurologists, particularly in the early stages of the disease. Several clinical features have been associated with VP, including bilateral involvement of the lower limbs, with gait disorder, postural instability and falls [4,5]. The higher prevalence of vascular risk factors in VP has also been previously reported. Furthermore, VP patients are, on average, older and have a shorter disease duration time than PD patients [1,6–8]. However, these symptoms can vary greatly and this differentiation is relevant, as PD has a better prognosis and

response to symptomatic treatment [9]. Regarding non-motor symptoms (NMS), these are a known common problem in PD, with a high prevalence in the progression of the disease and a great impact on patients' quality of life [10,11]. To our knowledge, these problems have barely been studied in VP.

Similarly, while clinical features have been previously studied in VP, cognitive function has yet to be fully elucidated. Previous studies report that cognitive impairment (CI) is significantly more common in VP than in PD [5,9,12]. However, in most of these studies, cognitive processes were not assessed by means of specific neuropsychological tasks. One possibility is that the neuropsychological affection of VP, given that the disease is related to the presence of small vessel disease, could share different features with vascular cognitive impairment (VCI) [13]. Different studies have detected executive deficits in subjects with subcortical vascular pathology. However, clinical studies have also shown that subjects with VCI can present with a broader cognitive affection, which can also include memory deficits [14,15].

On the other hand, the common clinical features that are found between PD and VP may suggest that VP cognitive dysfunction can also share different characteristics with PD dementia (PDD). PDD is known to be a serious, typically late complication of this disease [16]. Studies

* Corresponding author at: Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Avda. Manuel Siurot s/n, 41013 Seville, Spain. Tel.: +34 955923039; fax: +34 955923101.

E-mail address: pmir@us.es (P. Mir).

on cognitive function in patients with PD have reported a wide variety of CIs of insidious onset and slow progression, including attention, visuospatial function, memory and executive function, with relatively preserved language functions [16–18]. Although dysexecutive impairment is often described as dominating the cognitive profile, there is some evidence of heterogeneity, with some patients expressing an amnesic profile, while others present with a predominantly dysexecutive or mixed profile [17].

The study by Santangelo et al. [9] is one of the few studies to evaluate the relevance of vascular lesions in determining CI in patients with parkinsonism by means of standardized neuropsychological tasks, finding a more severe executive/frontal lobe dysfunction.

Given that the clinical profile in VP patients is well described in the literature, but the neuropsychological features of these patients have yet to be fully analyzed, the aim of our study was to confirm the clinical characteristics and to evaluate the CI profile in VP patients. To this end, different clinical and neuropsychological examinations were applied in three groups: VP, PD and healthy controls (HC).

2. Materials and methods

2.1. Participants

We prospectively evaluated a total of 40 subjects seen at our center with similar age and sex distribution (12 VP, 15 PD and 13 HC). The diagnosis of VP was made according to the diagnostic criteria proposed by Zijlmans et al. [17]. Likewise, all PD subjects complied with the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria [19]. HC were recruited from non-blood relatives, friends and spouses of patients. All HC were cognitively intact, as shown by their performances on each neuropsychological measure described below. This study was approved by the local Ethics Committee and informed written consent was obtained from each participant.

Patients were encouraged to take their regularly scheduled medications during the study visit so that they would be evaluated during the 'on' state.

At the time of inclusion, clinical and demographic details, namely age, sex, age at onset of symptoms and disease duration were collected. The cardiovascular risk was assessed as a score calculated as the sum of the three analyzed factors (hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia). In patients on treatment, total L-dopa equivalent daily dose was recorded.

All patients underwent a neurological examination by means of the motor subsection of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS—section III) [20], the Hoehn and Yahr Scale [21] and the presence or absence of pyramidal signs. We also applied the tandem gait test as proposed by Abdo et al. [22], in which patients were instructed to take 10 consecutive tandem steps along a straight line without walking aids. Performance was scored as follows: score 0, no side steps; score 1, single side step; score 2, multiple side steps; score 3, unable to take 4 consecutive steps. The neurological examination also included the Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMQ) [23].

Neuroimaging studies (CT or MRI) were performed in all 12 VP patients and in 12 PD patients (80%). The neuroimaging result was categorized as: 1) normal, 2) periventricular and deep subcortical white matter lesions, 3) lacunar strokes and 4) territorial infarction.

The neuropsychological evaluation was composed by the Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) [24,25], the inhibitory control and interference subitems of the Frontal Assessment Battery (FAB) [26], the Word Lists I and II from the Wechsler Memory Scale—Third Edition (WMS-III) [27], the Clock Drawing Test [28,29] and the short form of the Boston Naming Test (15 items) [30]. We also included Verbal Fluency which was composed of the Letter Fluency (P) obtained from the Lexical Fluency subitem of the FAB and Semantic Fluency (buying) obtained from the Initiation/Perseveration domain of the MDRS (Table 1).

Table 1

List of the different neuropsychological tests performed.

Cognitive domain	Cognitive component	Neuropsychological test
Global efficiency		Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)
Executive function	Resistance to interference	Go–No–Go interference
	Inhibition control	Go–No–Go inhibition
	Verbal processing ability and verbal fluency	Verbal fluency: letter fluency/semantic fluency
	Planning, initiation, sequencing	Clock Drawing Test
Verbal memory	Immediate recall	Word list recall
	Delayed recall	Word list delayed recall
	Recognition memory	Word list recognition task
Language		Boston Naming Test (15 items)
Visuospatial function		Clock copying

2.2. Data analysis

The statistical analyses were performed with IBM SPSS software version 20.0 for Windows. Descriptives were reported with medians (interquartile range [IQR]). Qualitative data were assessed by means of the chi-square test. For quantitative dependent variables, univariate analyses were done using the Kruskal–Wallis non-parametric test. The Mann–Whitney *U* test was used for post-hoc pairwise comparisons and *P*-values were adjusted with the Bonferroni correction. The Mann–Whitney *U* test was also used when comparing only PD and VP groups. Subsequently, we performed multivariate analyses by linear regression using the outcome of each cognitive test as a dependent variable, the diagnosis as factor and age and disease duration as covariates. The significance threshold was set at *P* < 0.05.

3. Results

3.1. Clinical results

Demographic and clinical findings are reported in Table 2. The analysis showed no significant differences among the 3 groups with respect to age or sex. Likewise, we did not find significant differences between the 2 groups of patients (VP and PD) in severity of motor symptoms (UPDRS-III and Hoehn and Yahr scale).

Patients in the PD group had longer disease duration and lower age at onset of symptoms than VP patients. The cardiovascular risk score differed greatly among the 3 groups, being significantly higher in VP patients compared with the other 2 groups (PD and HC) in the post-hoc analysis; we did not find a significant difference between PD and HC in this item.

The neurological examination showed that the presence of pyramidal signs was more prevalent in VP, with a statistically significant result. In the post-hoc analysis, the presence of pyramidal signs was more common in VP compared with the other 2 groups (PD and HC), with no significant differences between PD and HC.

The tandem gait test demonstrated a significant difference in instability in the mediolateral plane among the three groups, but the difference did not remain significant in the post-hoc analyses between PD and VP.

With respect to treatment, 8 out of the 12 VP patients received dopaminergic therapy, all of them with L-dopa. All PD patients were receiving treatment, 14 (93.3%) with L-dopa and 10 (66.7%) also with DA. The L-dopa equivalent daily dose was 450 mg (250–750) in the VP group and 742 mg (621–971) in the PD group, which was significantly different.

Regarding neuroimaging findings (CT or MRI), normal scans were described only in PD. Evidence of vascular lesions was seen on neuroimaging studies in both groups, but was significantly more common in the

Table 2

Demographical, clinical and imaging characteristics of the different groups (VP, PD and HC).

Variables	VP	PD	HC	P-value	Post-hoc		
					VP vs. PD	VP vs. HC	PD vs. HC
Sex (female/male)	2/10	2/13	5/8	$\chi^2 = 2.86, P = 0.24$	–	–	–
Age (years)	78.50 (72.75–81)	74 (71–78)	73 (70–78)	$K = 3.59, P = 0.17$	–	–	–
Age at onset (years)	73 (68.50–77)	66 (60–68)	N/A	$U = 25.00, P = 0.001$	–	–	–
Disease duration (years)	3 (2.25–7.50)	10 (7–13)	N/A	$U = 26.00, P = 0.002$	–	–	–
UPDRS-III	26 (21–38)	28 (17–40)	N/A	$U = 79.50, P = 0.87$	–	–	–
Hoehn and Yahr stage	2.5 (2–4)	2 (1.5–3)	N/A	$U = 61.50, P = 0.26$	–	–	–
Vascular risk score	2 (2–3)	1 (0–2)	1 (1–2)	$K = 10.15, P = 0.006$	0.008	0.034	NS
Pyramidal signs (yes/no)	7/4	1/14	0/13	$\chi^2 = 17.66, P = 0.002$	<0.05	<0.05	NS
Tandem gait score	3 (2–3)	1 (0–3)	0	$K = 15.47, P < 0.001$	NS	<0.001	0.018
Medication (yes/no)	8/4	15/0	N/A	$\chi^2 = 5.87, P = 0.015$	–	–	–
Equivalent dose of L-dopa (mg/day)	450 (250–750)	742 (621–971)	N/A	$U = 19.50, P = 0.02$	–	–	–
Neuroimaging findings							
Normal (yes/no)	0/12	7/5	N/A	$\chi^2 = 9.88, P = 0.002$	–	–	–
WMD (yes/no)	12/0	3/9	N/A	$\chi^2 = 14.40, P < 0.001$	–	–	–
Lacunar strokes (yes/no)	11/1	3/9	N/A	$\chi^2 = 10.97, P = 0.001$	–	–	–
Territorial infarction (yes/no)	1/11	1/11	N/A	$\chi^2 = 0.00, P = 1$	–	–	–

Abbreviations: VP, vascular parkinsonism; PD, Parkinson's disease; HC, healthy controls; UPDRS-III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale—Third Edition; N/A, not applicable; NS, non-significant result; χ^2 , chi-square test; K, Kruskal–Wallis test; U, Mann–Whitney U test; WMD, white matter disease.

VP group. 1 PD patient and 1 VP patient had a territorial infarction in vertebrobasilar territory (Table 2).

A statistically significant difference was observed in four domains of the NMSQ (sleep/fatigue and perception/hallucinations in PD vs. HC and PD vs. VP, miscellaneous in PD vs. HC, and attention/memory, which did not reach a significant result in the post-hoc analysis). The remaining five categories (gastrointestinal, mood/cognition, cardiovascular, sexual function and urinary) showed no statistical differences. The total score showed that these symptoms were more frequent in PD than in VP, and in both groups were more prevalent than in HC. However, we only obtained a statistically significant result in the post-hoc analysis in PD vs. HC, but not among the other groups (Table 3).

3.2. Neuropsychological results

Detailed scores from the different neuropsychological tests performed are shown in Table 4. Some patients in the VP group had some missing data: three patients did not perform the MMSE and the Boston Naming Test, while four did not perform the Clock Drawing Test.

In general, VP patients had worse results in all exams applied. As average both the PD group and HC scored above the cut-off (123 points) [25] in the MDRS, lower in the case of PD patients (median [IQR]: 132 [112–136]) than in controls (median [IQR]: 136 [132–139]), although this difference was not statistically significant. Significant differences were only seen in the MDRS between VP and HC, both in the total score and in each one of the cognitive domains except conceptualization, but not between VP and PD patients. Likewise, in the interference

and inhibitory control subitems of the FAB, the category fluency task (buying) and the Spontaneous Clock Drawing Test, differences were found only between VP and HC. In the short form of the Boston Naming Test differences were seen in VP vs. PD and VP vs. HC. No significant difference among the three groups of subjects occurred in the Letter Verbal Fluency (P). In the copy of the Clock Test, we found a significant difference between PD and HC. The WMS-III Word Lists showed significant differences in delay recall and percentage of retention between VP and HC only. No significant differences were found in immediate recall and recognition.

After applying multivariate analysis to adjust the result of each neuropsychological test for age and disease duration in both groups of patients (PD vs. VP), we observed significant differences in the MDRS, both in the total score and in each one of the cognitive domains except memory. We also obtained significant differences in the short form of the Boston Naming Test and the interference subitem of the FAB. We did not find significant differences in the inhibitory subitem of the FAB, the Word Lists, Verbal Fluency or Clock Test.

4. Discussion

In accordance with previous studies, we found that VP patients had an older age at onset of symptoms and shorter disease duration than PD patients [1,6–8]. Furthermore, VP patients had more prevalence of vascular risk factors compared with PD and HC, as reported previously [4,6,7,31]. We also found that pyramidal signs were more frequent in VP, which is consistent with previous literature [1,7]. The tandem gait

Table 3

Results of the different items of the Non-Motor Symptoms Questionnaire in the three groups (VP, PD and HC).

Variables	VP	PD	HC	P-value	Post-hoc		
					VP vs. PD	VP vs. HC	PD vs. HC
Sleep/fatigue	1 (0–1)	2 (1–2)	0 (0–0.50)	$K = 17.78, P < 0.001$	0.041	NS	<0.001
Gastrointestinal	0 (0–1)	1 (0–2)	0 (0–1)	$K = 4.59, P = 0.10$	–	–	–
Mood/cognition	0 (0–1)	1 (0–1)	0 (0–1)	$K = 1.32, P = 0.51$	–	–	–
Cardiovascular	1 (0–1)	1 (0–1)	0 (0–1)	$K = 0.72, P = 0.65$	–	–	–
Perception/hallucinations	0 (0–0)	0 (0–1)	0 (0–0)	$K = 8.94, P = 0.01$	0.04	NS	0.028
Sexual function	0 (0–2)	1 (0–1)	0 (0–0.50)	$K = 2.61, P = 0.27$	–	–	–
Attention/memory	1 (0–2)	1 (0–2)	1 (0–0)	$K = 6.38, P = 0.04$	NS	NS	NS
Urinary	2 (1–2)	2 (1–2)	1 (0–2)	$K = 5.47, P = 0.06$	–	–	–
Miscellaneous	1 (0–2)	2 (1–3)	0 (0–0.50)	$K = 12.67, P = 0.002$	NS	NS	0.001
Total score	7 (4–11)	11 (7–14)	2 (0.50–6)	$K = 13.46, P = 0.001$	NS	NS	0.001

Abbreviations: VP, vascular parkinsonism; PD, Parkinson's disease; HC, healthy controls; NS, non-significant result; K, Kruskal–Wallis test; χ^2 , chi-square test.

Table 4
Results of the neuropsychological tests in the three groups (VP, PD and HC).

Variables	VP	PD	HC
MDRS			
Attention	33.50 (31–34.75)**,##	35 (33–36)	36 (35–36)
Construction	4.50 (2–6)*,#	6 (5–6)	6 (6–6)
Conceptualization	30.50 (25.75–35)**	34 (32–36)	35 (32.50–36.50)
Initiation/perseveration	31 (21.75–34.75)**,#	34 (29–37)	37 (32.50–37)
Memory	17.50 (12.50–21)**	23 (16–24)	24 (22–25)
Total score	119 (96.25–128)**,##	132 (112–136)	136 (132–139)
FAB (interference)	9 (5.50–10)*,#	9 (8–10)	10 (10–10)
FAB (inhibitory control)	5.50 (4.25–8.75)*	9 (5–10)	10 (7–10)
WMS-III Word List			
Immediate recall	18 (11–23.50)	21 (14–27)	25 (16.50–34)
Delay recall	0.50 (0–2)*	3 (0–5)	4 (2.50–8.50)
Percentage retention	8.50 (0–33)*	50 (0–71)	73 (41.50–78.50)
Recognition	18.50 (17–20.75)	18 (16–22)	21 (17.50–23)
Category fluency (buying)	14 (8.50–18.50)*	17 (14–20)	20 (15.50–21.50)
Letter Verbal Fluency (P)	8 (2.25–16)	9 (6–12)	13 (7–18)
Clock Drawing Test			
Copy	8 (3.75–10)	8 (6–9)**	10 (9.5–10)
Spontaneous	6.25 (2–9.875)*	6 (4–8)	9 (5.5–10)
Boston Naming Test (15 items)	11 (10–12)*,##	13 (12–14)	14 (12–14)

Univariate comparisons versus control group with Kruskal–Wallis test: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Multivariate analysis adjusted for age and disease duration comparing VP and PD: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

Abbreviations: VP, vascular parkinsonism; PD, Parkinson's disease; HC, healthy controls; MDRS, Mattis Dementia Rating Scale; FAB, Frontal Assessment Battery; WMS-III, Wechsler Memory Scale—Third Edition.

test [22] demonstrated a higher score in VP than in PD, and in both groups the score was significantly higher than in HC; however, the difference did not remain significant in post-hoc analyses between VP and PD. The fact that tandem gait was affected in many of our PD patients, unlike in the study of Abdo et al. [22], is probably related to age and disease duration in our PD cohort, which were both much higher than in the mentioned study.

NMS are a common problem in PD, with a prevalence of 88% after seven years. These problems include autonomic dysfunction, mood disorders, fatigue, sleep disturbances and neuropsychiatric symptoms [10, 11]. To our knowledge, the presence of these symptoms has never been studied in VP. In our study, NMS were less frequent in VP and not significantly different with respect to HC of a similar age, which indicates that NMS are not typical characteristics of VP. In line with previous literature [10], our PD patients had a significantly higher frequency of NMS compared with HC, both in the total score and in the subitems of sleep/fatigue, perception/hallucinations and miscellaneous of the NMSQ.

Regarding cognitive function, in our study we found a higher frequency of CI in VP, finding significant statistical differences when comparing these patients with HC of a similar age. This is consistent with previous studies that report that CI is a common finding in VP [9,12, 32]. As previously commented, the profile of CI in VP has not been accurately analyzed and cognitive functions have not been evaluated by specific tests in the main part of the studies. The study of Santangelo et al. [9] evaluated the relevance of vascular lesions in determining CI in patients with parkinsonism by applying standardized neuropsychological tasks to assess executive/frontal lobe functions and memory. These authors found that although PD patients had an earlier onset and longer disease duration than VP patients, patients with vascular abnormalities had more severe executive dysfunction. They found no significant differences in memory tasks. This study and some other reports have found that executive deficits predominate in subjects with subcortical vascular pathology [14,15]. Unlike these studies, after analyzing the cognitive profile by means of different neuropsychological tasks, we found a more global pattern of cognitive dysfunction in VP patients compared with HC, including executive functions, verbal memory and language. In the specific case of the verbal memory, assessed by means of the WMS-III Word Lists, we found significant differences only in delayed recall, but not in immediate recall or recognition. Only visuospatial function assessed by clock copying was more affected in PD than in HC. This

may be in accordance with previous reports in which it has been found that constructional ability is markedly impaired in PDD, probably to a greater extent than that seen in Alzheimer's disease [17].

When comparing only the group of patients (PD vs. VP) adjusting for age and disease duration, we found differences in the total score of the MDRS and in each one of its cognitive domains except memory. This is consistent with the group of Santangelo et al. [9], who did not find significant differences in memory tasks between PD and VP. We also found differences between patients in the interference subitem of the FAB and in the Boston Naming Test. Conjointly, these data suggest that specific cognitive deficits, namely executive functions (e.g. resistance to interference) and language are more impaired in VP than in PD.

A limitation of our study is the relatively small sample size, mainly due to the difficulties in the recruitment of VP patients, given that in general they are older and have higher functional limitations. Taking this into account, it is not surprising that we didn't observe a statistically significant correlation in some of the features assessed secondary to a lack of power. Another possible limitation is that our VP cohort is relatively old and it is possible that younger patients or at earlier stages could have a different profile of cognitive impairment. Further studies focusing on the neuropsychological assessment of VP patients in earlier stages might solve this issue.

In conclusion, in this study we have found that NMS are less common in VP and HC, being frequent features of PD. This seems to demonstrate that, unlike in PD, these symptoms are not typical components of the clinical spectrum of VP. Furthermore, to our knowledge, this is one of the few studies to date to evaluate specifically different cognitive domains in VP by means of a wide variety of neuropsychological tests. First, we have found that VP patients develop CI with higher frequency than HC of a similar age. Also, we have found that VP patients have a more global pattern of CI than previously thought, including executive function, verbal memory and language. Thus, the neuropsychological exam performed in this study could help in the diagnosis of VP and may be routinely included in the neurological evaluation as a comprehensive assessment of the disease.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgments

This work was supported by grants from the Ministerio de Economía y Competitividad de España [SAF2007-60700], the Instituto de Salud Carlos III [PI10/01674, CP08/00174, PI13/01461], the Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empleo de la Junta de Andalucía [CVI-02526, CTS-7685], the Consejería de Salud y Bienestar Social de la Junta de Andalucía [PI-0377/2007, PI-0741/2010, PI-0437-2012], the Sociedad Andaluza de Neurología, the Jacques and Gloria Gossweiler Foundation and the Fundación Alicia Koplowitz.

References

- [1] Critchley M. Arteriosclerotic parkinsonism. *Brain* 1929;52:23–83.
- [2] Rampello L, Alvano A, Battaglia G, Raffaele R, Vecchio I, Malaguarnera M. Different clinical and evolutionary patterns in late idiopathic and vascular parkinsonism. *J Neurol* 2005;252:1045–9.
- [3] Kalra S, Grosset DG, Benamer HT. Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 2010;25:149–56.
- [4] Sibon I, Fenelon G, Queen NP, Tison F. Vascular parkinsonism. *J Neurol* 2004;251:513–24.
- [5] Benítez-Rivero S, Marín-Oyada VA, García-Solís D, Huertas-Fernández I, García-Gómez FJ, Jesús S, et al. Clinical features and ¹²³I-FP-CIT SPECT imaging in vascular parkinsonism and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:122–9.
- [6] Demirkiran M, Bozdemir H, Sarica Y. Vascular parkinsonism: a distinct, heterogeneous clinical entity. *Acta Neurol Scand* 2001;104:63–7.
- [7] Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. *Arch Neurol* 1999;56:98–102.
- [8] Jellinger KA. Vascular parkinsonism—neuropathological findings. *Acta Neurol Scand* 2002;105:414–5.
- [9] Santangelo G, Vitale C, Trojano L, De Gaspari D, Bilo L, Antonini A, et al. Differential neuropsychological profiles in Parkinsonian patients with or without vascular lesions. *Mov Disord* 2010;25:50–6.
- [10] Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Abe KP, Bhattacharyya KB, Bloem BR, Carod-Artal FJ, et al. International study on the psychometric attributes of the Non-motor Symptoms Scale in Parkinson disease. *Neurology* 2009;73:1584–91.
- [11] Weintraub D, Hoops S, Shea JA, Lyons KE, Pahwa R, Driver-Dunckley ED, et al. Validation of the questionnaire for impulsive–compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1461–7.
- [12] Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, Revesz T, Lees AJ. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord* 2004;19:630–40.
- [13] Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, Sabbagh MN, Hentz JG, Noble B, et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;9:1272–7.
- [14] Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JH, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology* 1994;44:1246–52.
- [15] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:2672–713.
- [16] Barton B, Grabli D, Bernard B, Czernecki V, Goldman JG, Stebbins G, et al. Clinical validation of movement disorder society-recommended diagnostic criteria for Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 2012;27:248–53.
- [17] Emre M, Aarsland D, Browin R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1689–707.
- [18] Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 2007;22:2314–24.
- [19] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–4.
- [20] Fahn S, Elton RL. The unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park: Macmillan; 1987. p. 153–304.
- [21] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427–42.
- [22] Abdo WF, Borm GF, Munneke M, Verbeek MM, Esselink RA, Bloem BR. Ten steps to identify atypical parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1367–9.
- [23] Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed non-motor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMS Quest study. *Mov Disord* 2006;21:916–23.
- [24] Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In: Bellak T, Karasi TB, editors. *Geriatric psychiatry*. New York, NY: Crane and Stratten; 1976. p. 77–121.
- [25] Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A, et al. Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1546–50.
- [26] Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621–5.
- [27] Wechsler D. WMS-III. Escala de memoria de Wechsler-III. Manual de aplicación y corrección. Madrid: TEA ediciones; 2004.
- [28] Cacho J, García-García R, Arcaya J, Vicente JL, Lantada N. Una propuesta de aplicación y puntuación en el test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 1999;28:648–55.
- [29] Shulman K. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(6):548–61.
- [30] Kent PS, Luszcz MA. A review of the Boston Naming Test and multiple-occasion normative data for older adults on 15-item versions. *Clin Neuropsychol* 2002;16:555–74.
- [31] Chang CM, Yu YL, Ng HK, Leung SY, Fong KY. Vascular pseudoparkinsonism. *Acta Neurol Scand* 1992;86:588–92.
- [32] Yamanouchi H, Nagura H. Cerebrovascular parkinsonism—clinicopathologic study. *Rinsho Shinkeigaku* 1995;35:1457–8.

Manuscript Number:

Title: Cortical excitability and sensorimotor integration correlates with cognitive profile in vascular parkinsonism

Article Type: Original Article

Keywords: Magnetic stimulation; cerebrovascular disease; cognitive neuropsychology; neurophysiology

Corresponding Author: Dr. Pablo Mir, MD, Ph.D.

Corresponding Author's Institution: Instituto de Biomedicina de Sevilla. Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla

First Author: Sonia Benitez-Rivero, MD

Order of Authors: Sonia Benitez-Rivero, MD; Francisco J. Palomar, MD, PhD; Juan F. Martín-Rodríguez, PhD; Paloma Álvarez de Toledo, BSc; María J. Lama, MSc; Ismael Huertas-Fernández, MSc; María T. Cáceres-Redondo, MD; Paolo Porcacchia, MD; Pablo Mir, MD, Ph.D.

Abstract: Background: Vascular parkinsonism is a syndrome that develops as a result of cerebrovascular disease. Although several studies on clinical features and neuroimaging have been published, little is known about its pathophysiology.

Objective: Our aim was to study sensorimotor integration and intracortical circuits using transcranial magnetic stimulation in this condition and to correlate the potential abnormalities in this technique with the cognitive profile of these patients.

Methods: We studied 11 vascular parkinsonism patients and 13 controls. We applied transcranial magnetic stimulation to investigate sensorimotor plasticity and intracortical circuits and we performed extensive neuropsychological examinations.

Results: Vascular parkinsonism patients showed lack of long term potentiation-like plasticity after paired associative stimulation protocol and reduced short latency afferent inhibition. Furthermore, these patients showed decreased short interval intracortical inhibition and intracortical facilitation, as well as shortening of the cortical silent period. Correlations were found in these patients between short interval intracortical inhibition and the Mattis dementia rating scale, as well as between sensorimotor plasticity and short latency afferent inhibition with verbal memory tests.

Conclusions: Our neurophysiological findings suggest cortical glutamatergic, cholinergic and GABAergic deficiencies in vascular parkinsonism, which may be a consequence of the disruption of subcortical-cortical connections caused by vascular lesions. The correlations found suggest that these neurotransmitter systems are involved in the processes of cognitive decline in these patients.

Cortical excitability and sensorimotor integration correlates with cognitive profile in vascular parkinsonism

Sonia Benítez-Rivero MD¹; Francisco J. Palomar MD, PhD^{1,2}; Juan F. Martín-Rodríguez PhD¹; Paloma Álvarez de Toledo BSc¹; María J. Lama MSc¹; Ismael Huertas-Fernández MSc¹; María T. Cáceres-Redondo MD¹; Paolo Porcacchia MD¹; Pablo Mir MD, PhD^{1,2}.

Authors' affiliations:

1. Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Seville, Spain.
2. Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Spain.

Corresponding author: Pablo Mir. Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Avda. Manuel Siurot s/n. 41013 Seville, Spain. Tel.:(+34) 955923039. Fax:(+34) 955923101. E-mail: pmir@us.es.

ABSTRACT

Background: Vascular parkinsonism is a syndrome that develops as a result of cerebrovascular disease. Although several studies on clinical features and neuroimaging have been published, little is known about its pathophysiology.

Objective: Our aim was to study sensorimotor integration and intracortical circuits using transcranial magnetic stimulation in this condition and to correlate the potential abnormalities in this technique with the cognitive profile of these patients.

Methods: We studied 11 vascular parkinsonism patients and 13 controls. We applied transcranial magnetic stimulation to investigate sensorimotor plasticity and intracortical circuits and we performed extensive neuropsychological examinations.

Results: Vascular parkinsonism patients showed lack of long term potentiation-like plasticity after paired associative stimulation protocol and reduced short latency afferent inhibition. Furthermore, these patients showed decreased short interval intracortical inhibition and intracortical facilitation, as well as shortening of the cortical silent period. Correlations were found in these patients between short interval intracortical inhibition and the Mattis dementia rating scale, as well as between sensorimotor plasticity and short latency afferent inhibition with verbal memory tests.

Conclusions: Our neurophysiological findings suggest cortical glutamatergic, cholinergic and GABAergic deficiencies in vascular parkinsonism, which may be a consequence of the disruption of subcortical-cortical connections caused by vascular lesions. The correlations found suggest that these neurotransmitter systems are involved in the processes of cognitive decline in these patients.

Keywords: Magnetic stimulation; cerebrovascular disease; cognitive neuropsychology; neurophysiology.

INTRODUCTION

Vascular parkinsonism (VP) was first described by Critchley in 1929. This author reported a distinct clinical condition called ‘arteriosclerotic parkinsonism’, a syndrome characterised by rigidity, fixed faces and short-stepped gait in older patients with a history of arteriosclerosis and extensive cerebrovascular disease [1]. Clinically, core neurological signs and symptoms in VP are considered to be different from those observed in Parkinson’s disease (PD) and include bilateral and symmetrical involvement of the lower limbs, with gait disorder, short steps, postural instability and falls [2,3]. Cognitive impairment has also been reported to be common in VP, presenting a cognitive profile different from that of PD [4]. Clinical features combined with radiological studies, including CT, MRI and DAT-SPECT support the diagnosis of VP [5-7].

Despite the number of articles published on the clinical and radiological features of VP, the diagnosis of this disease is still very challenging and the pathophysiological mechanisms involved in this condition are not completely understood yet. White matter ischaemic disease, strategic infarcts of the subcortical grey matter nuclei and, less commonly, large vessel infarcts are the factors involved in the development of VP [2,8,9]. However, there have been only a few reports on the physiopathology of this disease and it is not clear how ischaemic lesions give rise to parkinsonism.

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive technique to study distinct brain functions [10]. This technique has been applied to healthy brains and many neurological and psychiatric disorders to explore the pathophysiology of these conditions, examine the clinical diagnostic usefulness and as a potential treatment [11]. From a pathophysiological point of view, it has become a useful method for evaluating the involvement of different neurotransmitter systems. To the best of our knowledge, very

few previous studies have applied TMS in VP patients [12-14] and none have studied the sensorimotor system in this condition. One possible mechanism that has been suggested to explain VP is the disruption of sensorimotor integration caused by macroscopic infarcts in basal ganglia and diffuse small vessel disease [15,16]. One of the objectives of our study was to investigate sensorimotor plasticity in a group of patients with VP, comparing the results with a group of healthy controls. We used the paired associative stimulation (PAS) protocol in which an electrical stimulus to the median nerve at the wrist is paired with a TMS pulse over the contralateral motor cortex hand area 25ms later [17]. To further extend knowledge on sensorimotor integration, we also explored short latency afferent inhibition (SAI). We also measured short-interval intracortical inhibition (SICI), intracortical facilitation (ICF), long-interval intracortical inhibition (LICI), as well as cortical silent period (CSP) at primary motor cortex (M1) as measures of integrity of the cortico-thalamo-cortical circuits. This study also aimed to correlate possible TMS abnormalities in these patients with neuropsychological examinations.

MATERIAL AND METHODS

Participants

We included in this study 11 patients diagnosed with VP according to the diagnostic criteria proposed by Zijlmans et al. [18] (9 men, 2 women, mean age 75.7 years [SD=4.73]). Patients were recruited from the Neurology clinics at Virgen del Rocío Hospital in Seville. We also included a group of 13 healthy subjects with similar age and sex distribution (10 men, 3 women, mean age 72.3 years [SD=4.53]). Healthy controls were recruited from non-blood relatives, friends and spouses of patients. At the time of inclusion, clinical data including age at the onset of symptoms and disease duration were collected. In patients on treatment, the total L-dopa equivalent daily dose was recorded. All patients were assessed with the motor subsection of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS - section III) [19] and the Hoehn and Yahr scale [20] during 'on' and 'off' conditions. Neuroimaging studies (CT or MRI) were performed in all VP patients. The neuroimaging result was categorized as: white matter lesions, lacunar strokes and territorial infarction. All these details are given in Table 1.

This study was approved by the local Ethics Committee and informed written consent was obtained from each participant.

Electromyographic recordings

Electromyographic (EMG) recordings were made from abductor pollicis brevis (APB) and first dorsal interosseous (FDI) muscles on the side contralateral to the stimulated cortex with Ag-AgCl surface electrodes using a belly-tendon montage. EMG signals were amplified (1000x) and band-pass filtered (bandwidth 20Hz to 2kHz) with a Digitimer D360 amplifier (Digitimer, UK), acquired at a sampling rate of 5kHz through a

CED 1401 laboratory interface (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) and stored on a PC. The EMG traces were analysed using custom scripts implemented in SIGNAL software V.4.00.

TMS procedure

Patients on dopaminergic treatment were advised to discontinue their medication the day before the TMS study ('off' state assessment).

Patients and controls were tested in the left hemisphere. FDI targeted protocols included SICI, ICF, LICI and CSP. APB plus FDI targeted protocols included SAI and a PAS protocol. The PAS protocol included an assessment of APB resting motor threshold (RMT) and 1mV motor evoked potential (MEP) before and at 0 (t0), 10 (t10) and 20 (t20) min after the protocol. The N20 wave latency of somatosensory evoked potentials (SEPs) response was recorded from the right median nerve and analysed to verify the absence of delays in the arrival of the peripheral sensory stimulus to the left primary somatosensory cortex. SICI, LICI, CSP and SAI were measured in all subjects, PAS was measured in all VP patients and in 12 of the 13 healthy subjects, N20 was recorded in 7 VP patients and 11 healthy subjects. Details of different TMS protocols performed are described in the online supplementary material.

Neuropsychological assessment

All subjects underwent a neuropsychological assessment with tests adapted for the Spanish population to explore different cognitive domains, including global efficiency, executive functions, verbal memory, language and visuospatial function. Details of the different tests performed are given in the online supplementary material (Table 1S).

Data analysis

The statistical analyses were performed with IBM SPSS software version 20.0 for Windows. PAS-induced plasticity was analysed in APB and FDI muscles using repeated measures ANOVA, using 'time' and 'muscle' as within-subject factors and 'group' as between-subject factor. PAS-induced effects on RMT were assessed in separate two-way repeated measures ANOVA. Mauchley's test assessed sphericity and Greenhouse-Geisser correction was used for non-spherical data. To explore within-group effects, we computed separate two-factorial ANOVAs for each group, with 'time' and 'muscle' as within-subject factors. Significant main effects and interactions in ANOVA were followed by a post hoc paired *t*-test analysis. A *P*-value of <0.05 was considered to be statistically significant. To explore differences regarding SAI, SICI and LICI we also used ANOVA with 'group' as between-subject factor and 'time' as within-subject factor. Significant main effects and interactions in ANOVA were also followed by a post hoc paired *t*-test analysis. The result of the CSP and N20 latencies were evaluated using *t*-tests.

Results of the different neuropsychological tests were first compared between groups by using Student's *t* test for independent measures. Significantly altered neuropsychological tests in VP were included in a correlation analysis with statistically significant TMS findings in this group. In this analysis the conditioned MEP amplitude was expressed as a percentage of the test MEP. For the significant SICI, ICF, LICI and SAI findings, the result of the different interstimulus intervals (ISIs) were averaged to yield a unique mean value per protocol. In the PAS protocol we selected the time after PAS with the largest effect size. Spearman's correlation test was used for this analysis. Subsequently, we performed a multiple linear regression analysis using

neuropsychological measures as independent variables and TMS results as dependent variables, adjusting for age and UPDRS-III. Variables were included using a forward-selection method. All data were stated as means and standard deviations (SD).

RESULTS

TMS and electrical intensities

VP patients showed lower FDI RMT, lower active motor threshold (AMT), lower 1mV MEP intensity in FDI and lower 1mV MEP intensity in APB than healthy controls (RMT: $t_{22}=2.84$, $P=0.009$; AMT: $t_{22}=2.24$, $P=0.035$; 1 mV FDI MEP: $t_{22}=2.46$, $P=0.022$; 1 mV APB MEP: $t_{15,94}=2.53$, $P=0.022$), whereas non-significant differences were found for the electrical stimulus (Table 2).

SEPs latencies

Mean \pm SD value of N20 latency was 20.56 \pm 2.08 ms in VP patients and 19.94 \pm 1.32 ms in healthy controls. These results were not significantly different between groups ($t_{16}=-0.773$, $P=0.451$).

PAS

At baseline, APB RMT was lower in VP patients compared to healthy controls ($P=0.031$). However, no significant changes in APB RMT after PAS were found in VP patients ($F_{3,30}=0.623$; $P=0.606$). Healthy controls showed a reduction in RMT after PAS but failed to reach statistical significance ($F_{3,33}=2.740$; $P=0.059$).

Fig. 1 shows PAS-induced effects on APB MEP in VP patients and controls. A significant *time x group* interaction was found ($F_{3,22}=5.730$; $P=0.005$). *Post-hoc* tests revealed that PAS caused a statistically significant facilitation in APB MEP amplitudes in controls at t0 ($P=0.029$), t10 ($P=0.014$) and t20 ($P=0.026$). No statistically significant changes in APB MEP were observed at any specific time in VP patients (t0 $P=0.71$, t10

$P=0.111$, $t_{20} P=0.319$). The three-way interaction of *time x muscle x group* was not significant ($F_{3,63}=0.987$; $P=0.405$). To explore exclusively within-group effects, we computed separate two-way ANOVAs for each group, with ‘time’ and ‘muscle’ as within-subject factors. In VP patients, ANOVA showed that the main effect for the factor ‘time’ remained not significant ($F_{3,30}=0.291$; $P=0.832$); this analysis also revealed a non-significant *time x muscle* interaction ($F_{3,30}=0.589$; $P=0.378$), indicating that there was no difference in the PAS-induced effect in APB and FDI MEPs. In controls ANOVA demonstrated both a main effect for the factor ‘time’ ($F_{3,33}=3.224$; $P=0.035$) and *time x muscle* interaction ($F_{3,33}=6.848$; $P=0.001$), indicating a topographic specificity of PAS in APB MEP.

SAI

In SAI, repeated measures ANOVA showed main effect of ‘time’ ($F_{4,88}=11.23$; $P<0.001$) but not *time x group* interaction ($F_{4,22}=1.12$; $P=0.349$). Healthy controls showed significant inhibition at 20ms ($P=0.002$) and 22ms ($P=0.025$). Conversely, VP patients did not showed significant inhibition at any ISI ($P>0.524$) (Fig. 2).

SICI/ICF/LICI

In SICI/ICF, repeated measures ANOVA showed a significant main effect of ‘time’ ($F_{4,88}=4.98$, $P=0.004$) and significant *time x group* interaction ($F_{4,22}=4.40$, $P=0.003$). Significant SICI was observed in controls at 2ms ($P=0.027$) while significant facilitation of MEP occurred at 10ms ($P=0.003$) and 12ms ($P=0.006$). Contrarily, SICI/ICF was not observed in VP patients ($P>0.122$) (Fig. 3A and 3B). In LICI, we found main effect of ‘time’ ($F_{3,66}=10.591$, $P<0.001$) but *time x group* interaction was not

significant ($F_{3,22}=0.991$, $P=0.403$). Repeated measures t-test showed significant inhibition in both groups at 100 and 150ms ($P>0.122$) (Fig. 3C).

CSP

Mean \pm SD value of CSP was 112.45 \pm 20.97 ms in VP patients and 134.68 \pm 28.36 ms in healthy controls. This analysis demonstrated a significant shortening of CSP in VP compared to healthy controls ($t_{22}=2.15$, $P=0.043$) (Fig. 4).

Neuropsychological tests

VP patients showed significant worse performance in all the Mattis dementia rating scale (MDRS) subtests, except conceptualisation. In addition, VP patients showed worse results in verbal memory (delayed recall) and executive tests (semantic fluency). No significant differences among groups occurred in the Go-no-go test, Letter verbal fluency (P), Clock drawing test or Boston naming test. Detailed scores and statistical results from the neuropsychological tests performed are shown in Table 3.

Neurophysiological to neuropsychological correlation in VP

TMS values included in the correlation analyses were the mean value of SICI, the mean value of ICF, the mean value of SAI, the CSP and the t0 of APB MEP amplitude in the PAS protocol. Neuropsychological tests included were the attention, initiation/perseveration, construction and memory domains of the MDRS, the total score of the MDRS, semantic fluency and the delayed recall from the WMS-III. No correlations were observed between any of the pathological neuropsychological tests and the mean value of ICF or the CSP. However, we observed that some of the neuropsychological

tests were correlated with the mean value of SICI, the mean value of SAI and the t0 of APB MEP amplitude of the PAS protocol. Detailed results of correlation analyses are shown in Table 4. Next, all neuropsychological tests correlating with the TMS paradigms were included in a multiple regression analysis with the TMS parameter as the dependent variable, adjusting for age and UPDRS-III in ‘off’ state. To avoid collinearity, only the total score of the MDRS was included in the model when a significant correlation was found at the same time with the total score of this scale and any of its domains. This analysis showed that the delayed recall from the WMS-III remained with a significant correlation with the mean value of SAI (adjusted $R^2=0.341$, $P=0.045$) and t0 of APB MEP amplitude in the PAS protocol (adjusted $R^2=0.434$, $P=0.023$), as well as the total score of the MDRS did with the mean value for SICI (adjusted $R^2=0.478$, $P=0.016$). Detailed β and P values of this model are detailed in Tables 2S, 3S and 4S of the online supplementary material. In controls we found a negative correlation between the mean value of SICI and the memory domain of MDRS but it did not remain statistically significant after adjusting for age.

DISCUSSION

This study shows impaired motor cortex excitability and sensorimotor abnormalities in patients with VP. To support these findings we have assessed cortical associative plasticity and cortico-thalamo-cortical circuits using different TMS paradigms. Main findings in VP include the absence of long term potentiation (LTP)-like plasticity after PAS protocol and reduced SAI. Furthermore, these patients show decreased SICI and ICF, as well as shortening of CSP. Interestingly, a number of neuropsychological measures were associated with TMS results. To our knowledge, this is the first evidence of neurophysiologic abnormalities correlating with cognitive profiles in VP.

The lack of LTP-like plasticity induced by the PAS protocol in our VP group was evidenced by the absence of both MEP amplitude facilitation and APB RMT decrease. At a molecular level, different studies have shown that PAS-induced LTP-like plasticity is related to glutamate NMDA receptors and GABA_B receptors [21]. Abnormalities found in PAS-induced LTP-like plasticity in our study could suggest a deficiency in these neurotransmitter systems. Interestingly, we obtained a correlation between PAS-induced plasticity and verbal memory (delayed recall). Battaglia et al. [22] using Alzheimer's disease (AD) patients and transgenic animal models, demonstrated a deficiency in NMDA receptor-dependent plasticity not only in the hippocampus, but also in the neocortex using mice brain slices and a PAS protocol in M1 in patients. These findings support our results and suggest a relationship between verbal memory impairment and altered cortical associative plasticity in patients with PV, in which abnormalities in the excitatory system may underlie this relationship in verbal memory and glutamatergic neurotransmission. In support of this, our VP patients also demonstrated enhanced motor cortex excitability, as demonstrated by lower motor thresholds as compared with controls.

Motor cortex hyperexcitability has previously been reported in both AD and vascular dementia patients [23]. In AD and vascular dementia it has been hypothesised that motor cortex hyperexcitability can be caused by a glutamatergic neurotransmission abnormality [23,24]. This abnormality in VP could represent another common mechanism shared with these two forms of dementia.

Our study also revealed decreased SAI in VP patients. To our knowledge, SAI has not been previously analysed in VP. The role of cholinergic circuits in SAI has been previously demonstrated, given that this protocol can be abolished or reduced by intravenous injection of muscarinic antagonists [25]. Our results suggest that a central cholinergic deficiency could be present in our group of patients. Remarkably, we also obtained a correlation between verbal memory and SAI. Memory abnormalities have previously been correlated with central cholinergic dysfunction and a reduction of SAI in patients with AD and dementia with Lewy bodies [26,27], which is in accordance with our findings. An abnormal SAI has also been found in a subgroup of patients with vascular dementia [28,29] and in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) [30]. The presence of similar changes in SAI in these different forms of dementing syndromes suggests the involvement of common mechanisms and may be considered a useful biomarker for detecting cognitive decline in VP.

Furthermore, in our study we found a lack of SICI and ICF in VP. These results partially contradict those found by Marchese et al. [14], who studied seven patients with VP and similarly to our study, found that SICI was significantly reduced; however, they did not find a significant change in ICF. These different results could be related to the different clinical situations of the two samples, as their patients were considerably younger than ours, or due to experimental procedure, as the intensity of the conditioning

stimulus was higher than in our study. It is thought that SICI is mediated by GABA_A receptors [31] and ICF principally depends on the activity of glutamatergic excitatory circuits [32]. Our results showing decreased SICI and ICF could suggest a local impairment of GABA_A, as well as an impairment of glutamatergic function shared with the LTP-like plasticity abnormalities observed after PAS. In VP we found a correlation between the total score of MDRS and SICI, which was not affected for age or UPDRS score. This may indicate that abnormalities in SICI, and consequently in GABA_A receptors, could be related to overall aspects of cognitive decline in this condition. In vascular dementia no abnormalities have been reported in SICI or ICF [33]. However, impaired ICF has also been reported in subcortical ischaemic vascular dementia and CADASIL [30]. The occurrence of similar changes in SICI and ICF in these conditions suggests common mechanisms of dysfunction of these intracortical inhibitory and facilitation circuits.

The duration of the CSP was shorter in VP patients compared to controls. However, in the LICI paradigm we observed inhibition in all groups. Both paradigms are thought to be mediated by GABA_B receptors [34]. Although these results may appear to be conflicting, this has already been reported in PD. As previously proposed, supposedly similar TMS protocols can involve groups of different neuron subpopulations and result in intracortical inhibitory mechanisms that are more complex than was initially thought [35].

Considering that VP is related in the majority of cases with the presence of subcortical white matter ischaemic disease and infarcts of the subcortical grey matter nuclei, an important issue is the explanation of how our TMS findings, which represent cortical phenomena, can be present in these patients. Our patients showed a mixed neuropsychological profile, with ‘cortical’ and ‘subcortical’ impairment that combines

altered executive functions and memory deficits. We postulate that it is probably related to the interruption of ascending glutamatergic, cholinergic and GABAergic axons by subcortical vascular lesions which may lead to widespread disconnection of cortical and subcortical neurons, as previously proposed in CADASIL [28,36]. In fact, similar profile showing a lack of LTP-like plasticity induced by PAS has been previously reported in patients with CADASIL and cognitive impairment [30], therefore similar mechanisms could be involved in both conditions.

In a minority of cases, large vessel infarcts and cortical infarcts are the factors involved in the development of VP. In these cases TMS abnormalities may suggest a primary cortical phenomenon. A point to consider is that VP, similarly to vascular dementia, is a heterogeneous condition in which the localisation of vascular lesions can be variable; this may determine different patterns of cognitive decline and TMS abnormalities in these patients. Further studies including patients with different subtypes of vascular lesions are necessary to clarify this issue.

In conclusion, our findings provide neurophysiological evidence of cortical glutamatergic, cholinergic and GABAergic deficiencies in VP. These abnormalities seem to share some common features with AD and conditions with a neurovascular origin, such as vascular dementia or CADASIL. Interestingly, we provide several correlations between the disorders in these neurotransmitter systems and neuropsychological examinations. These correlations are particularly important and further studies to confirm these results are necessary, since they may help to better understand the pathophysiology of this condition, consider TMS as a possible diagnostic tool and even evaluate the efficacy of pharmacological agents in cognitive decline in VP.

Conflict of interest: none.

Funding:

This work was supported by grants from the Ministerio de Economía y Competitividad de España [SAF2007-60700], the Instituto de Salud Carlos III [PI10/01674, CP08/00174, PI13/01461], the Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empleo de la Junta de Andalucía [CVI-02526, CTS-7685], the Consejería de Salud y Bienestar Social de la Junta de Andalucía [PI-0377/2007, PI-0741/2010, PI-0437-2012], the Sociedad Andaluza de Neurología, the Jacques and Gloria Gossweiler Foundation and the Fundación Alicia Koplowitz.

REFERENCES

- [1] Critchley M. Arteriosclerotic parkinsonism. *Brain* 1929;52(1):23-83.
- [2] FitzGerald PM, Jankovic J. Lower body parkinsonism: evidence for vascular etiology. *Mov Disord* 1989;4(3):249-60.
- [3] Sibon I, Fenelon G, Quinn NP, Tison F. Vascular parkinsonism. *J Neurol* 2004;251(5):513-24.
- [4] Benitez-Rivero S, Lama MJ, Huertas-Fernandez I, Alvarez de Toledo P, Cáceres-Redondo MT, Martín-Rodríguez JF, et al. Clinical features and neuropsychological profile in vascular parkinsonism. *J Neurol Sci* 2014;345(1-2):193-7.
- [5] Gupta D, Kuruvilla A. Vascular parkinsonism: what makes it different? *Postgrad Med J* 2011;87(1034):829-36.
- [6] Huertas-Fernandez I, Garcia-Gomez FJ, Garcia-Solis D, Benitez-Rivero S, Marín-Oyada VA, Jesús S, et al. Machine learning models for the differential diagnosis of vascular parkinsonism and Parkinson's disease using [I]FP-CIT SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(1):112-9.
- [7] Benitez-Rivero S, Marin-Oyaga VA, Garcia-Solis D, Huertas-Fernandez I, Garcia-Gomez FJ, Jesús S, et al. Clinical features and 123I-FP-CIT SPECT imaging in vascular parkinsonism and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(2):122-9.
- [8] Chang CM, Yu YL, Ng HK, Leung SY, Fong KY. Vascular pseudoparkinsonism. *Acta Neurol Scand* 1992;86(6):588-92.
- [9] Thompson PD, Marsden CD. Gait disorder of subcortical arteriosclerotic encephalopathy: Binswanger's disease. *Mov Disord* 1987;2(1):1-8.
- [10] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 2007;55(2):187-99.

- [11] Chen R, Cros D, Curra A, Di Lazzaro V, Lefaucheur JP, Magistris MR, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2008;119(3):504-32.
- [12] Di Lazzaro V, Oliviero A, Mazzone P, Pilato F, Saturno E, Insola A, et al. Direct demonstration of long latency cortico-cortical inhibition in normal subjects and in a patient with vascular parkinsonism. *Clin Neurophysiol* 2002;113(11):1673-9.
- [13] Jang W, Park J, Kim JS, Youn J, Oh E, Jo KD, et al. Triple stimulation technique findings in vascular Parkinsonism and Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2014;125(9):1834-9.
- [14] Marchese R, Trompetto C, Buccolieri A, Abbruzzese G. Abnormalities of motor cortical excitability are not correlated with clinical features in atypical parkinsonism. *Mov Disord* 2000;15(6):1210-4.
- [15] Baloh RW, Yue Q, Socotch TM, Jacobson KM. White matter lesions and disequilibrium in older people. I. Case-control comparison. *Arch Neurol* 1995;52(10):970-4.
- [16] Benamer HT, Grosset DG. Vascular parkinsonism: a clinical review. *Eur Neurol* 2009;61(1):11-5.
- [17] Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000;123 Pt 3:572-84.
- [18] Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, Revesz T, Lees AJ. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord* 2004;19(6):630-40.
- [19] Fahn S, UPDRS program members. Unified Parkinsons Disease Rating Scale. In: Fahn S MC, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*, Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information;1987, p.153-63.

- [20] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17(5):427-42
- [21] Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 2002;543(Pt 2):699-708.
- [22] Battaglia F, Wang HY, Ghilardi MF, Gashi E, Quartarone A, Friedman E, et al. Cortical plasticity in Alzheimer's disease in humans and rodents. *Biol Psychiatry* 2007;62(12):1405-12.
- [23] Alagona G, Ferri R, Pennisi G, Carnemolla A, Maci T, Domina E, et al. Motor cortex excitability in Alzheimer's disease and in subcortical ischemic vascular dementia. *Neurosci Lett* 2004;362(2):95-8.
- [24] Ferreri F, Pauri F, Pasqualetti P, Fini R, Dal Forno G, Rossini PM. Motor cortex excitability in Alzheimer's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 2003;53(1):102-8.
- [25] Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi MA, Di Giovanni S, Zito G, et al. Muscarinic receptor blockade has differential effects on the excitability of intracortical circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2000;135(4):455-61.
- [26] Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Saturno E, Profice P, Marra C, et al. Functional evaluation of cerebral cortex in dementia with Lewy bodies. *NeuroImage* 2007;37(2):422-9.
- [27] Terranova C, SantAngelo A, Morgante F, Rizzo V, Allegra R, Arena MG, et al. Impairment of sensory-motor plasticity in mild Alzheimer's disease. *Brain stimul* 2013;6(1):62-6.

- [28] Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Marra C, Ranieri F, et al. In vivo functional evaluation of central cholinergic circuits in vascular dementia. *Clin Neurophysiol* 2008;119(11):2494-500.
- [29] Nardone R, Bergmann J, Tezzon F, Ladurner G, Golaszewski S. Cholinergic dysfunction in subcortical ischaemic vascular dementia: a transcranial magnetic stimulation study. *J Neural Transm* 2008;115(5):737-43.
- [30] Palomar FJ, Suarez A, Franco E, Carrillo F, Gil-Neciga E, Mir P. Abnormal sensorimotor plasticity in CADASIL correlates with neuropsychological impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(3):329-36.
- [31] Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996;40(3):367-78.
- [31] Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996;40(3):367-78.
- [32] Nardone R, Lochner P, Marth R, Ausserer H, Bratti A, Tezzon F. Abnormal intracortical facilitation in early-stage Huntington's disease. *Clin Neurophysiol* 2007;118(5):1149-54.
- [33] Cantone M, Di Pino G, Capone F, Piombo M, Chiarello D, Cheeran B, et al. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the diagnosis and in the management of dementia. *Clin Neurophysiol* 2014;125(8):1509-32.
- [34] McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U. The role of GABA(B) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2006;173(1):86-93.
- [35] Cantello R, Tarletti R, Civardi C. Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease. *Brain Res Brain Res Rev* 2002;38(3):309-27.

[36] Mesulam M, Siddique T, Cohen B. Cholinergic denervation in a pure multi-infarct state: observations on CADASIL. *Neurology* 2003;60(7):1183-5.

KEYS FOR FIGURES

Fig. 1. Representation of sensorimotor plasticity after using a paired associative stimulation (PAS) protocol performed in VP patients and healthy subjects, up to 20 min after the end of the protocol.

**Statistically significant difference comparing the conditioned MEP to the test MEP, $P < 0.05$.*

Fig. 2. Representation of short afferent inhibition protocol (SAI) performed in VP patients and healthy subjects. Results are expressed in $mV \pm SEM$.

**Statistically significant difference comparing the conditioned MEP to the test MEP, $P < 0.05$, ** Statistically significant difference comparing the conditioned MEP to the test MEP, $P < 0.01$.*

Fig. 3. Representation of short intracortical inhibition protocol (SICI) (A), intracortical facilitation protocol (ICF) (B) and intracortical inhibition protocol (LICI) (C) performed in VP patients and controls. Results are expressed in $mV \pm SEM$.

**Statistically significant difference comparing the conditioned MEP to the test MEP, $P < 0.05$, ** Statistically significant difference comparing the conditioned MEP to the test MEP, $P < 0.01$*

Fig. 4. Representation of cortical silent period (CSP) in VP patients and healthy subjects.

** $P < 0.05$*

Figure 1
[Click here to download high resolution image](#)

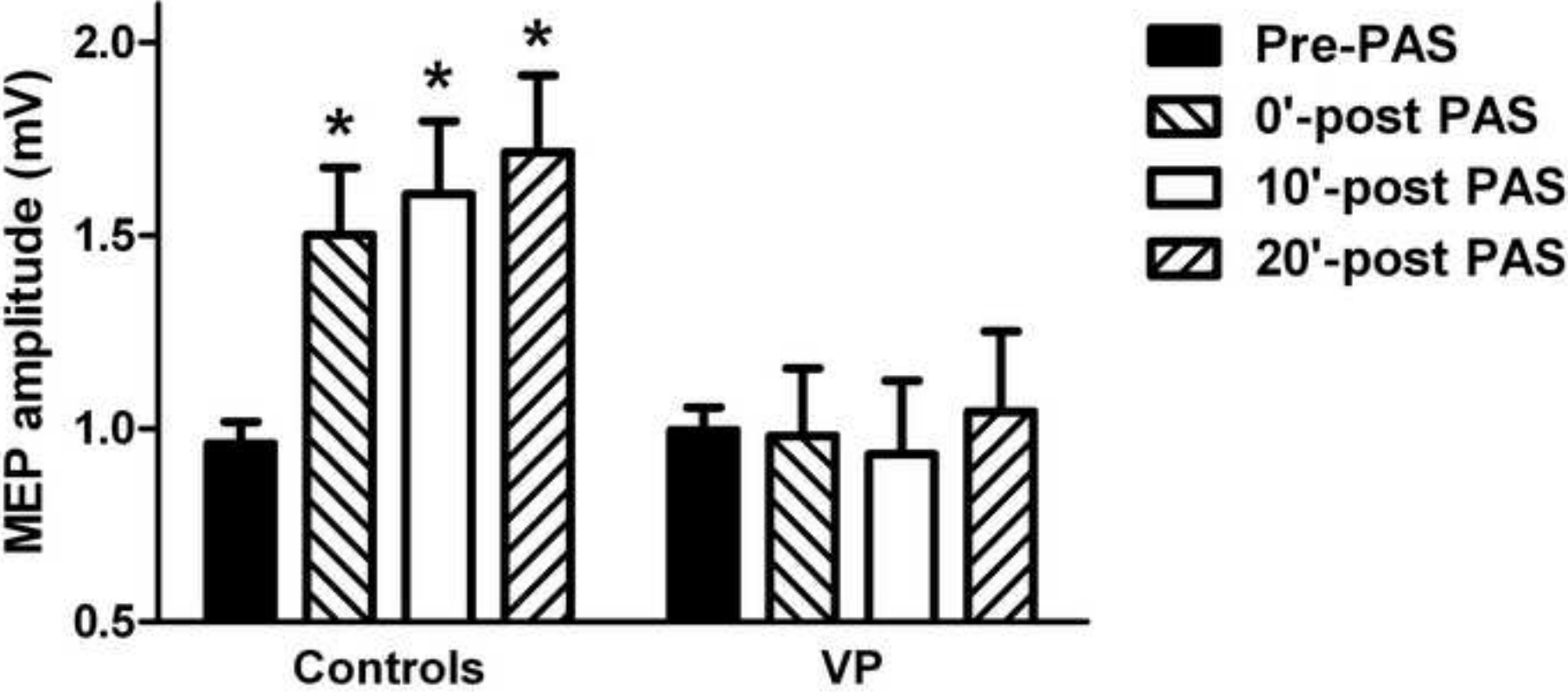


Figure 2
[Click here to download high resolution image](#)

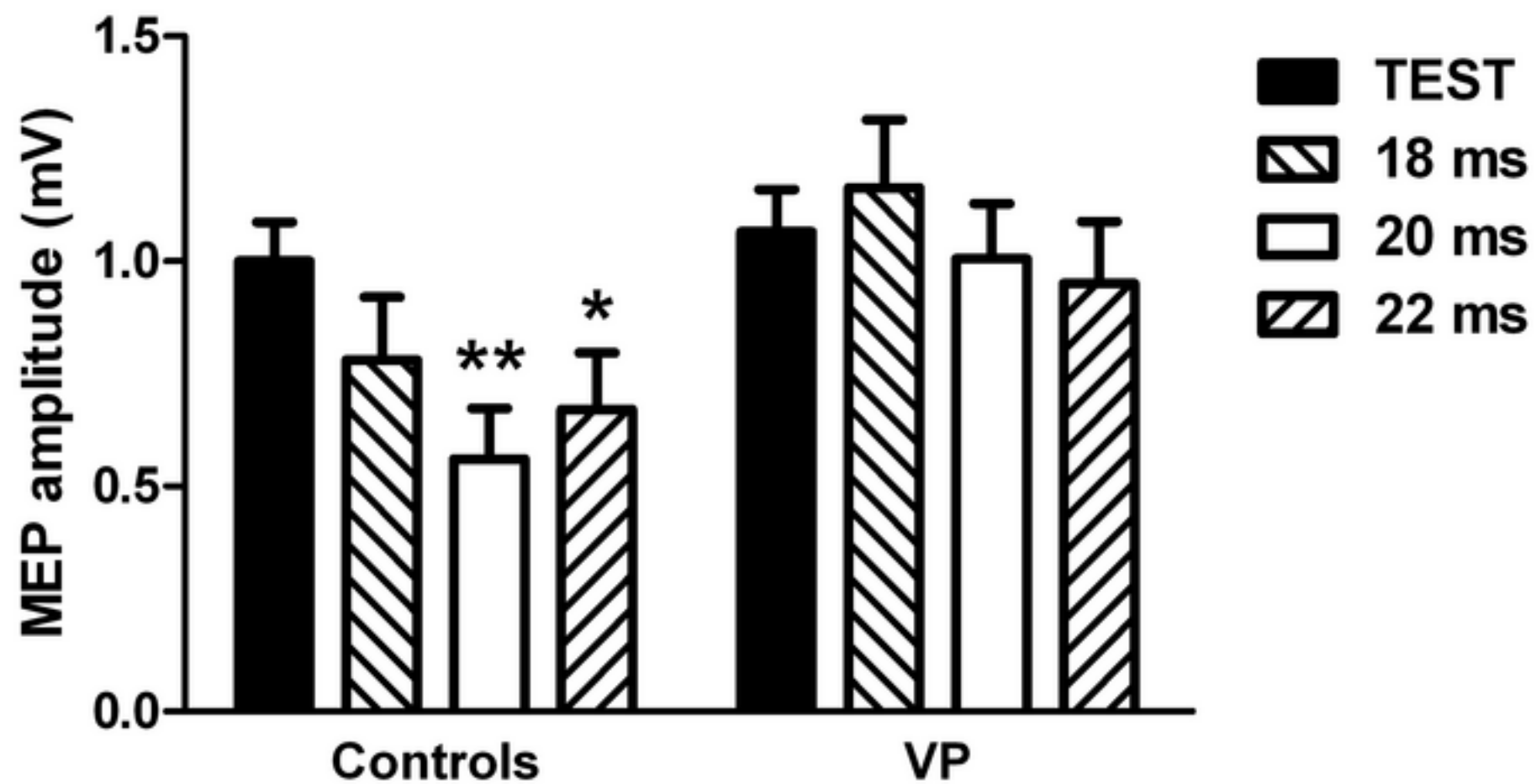


Figure 3
[Click here to download high resolution image](#)

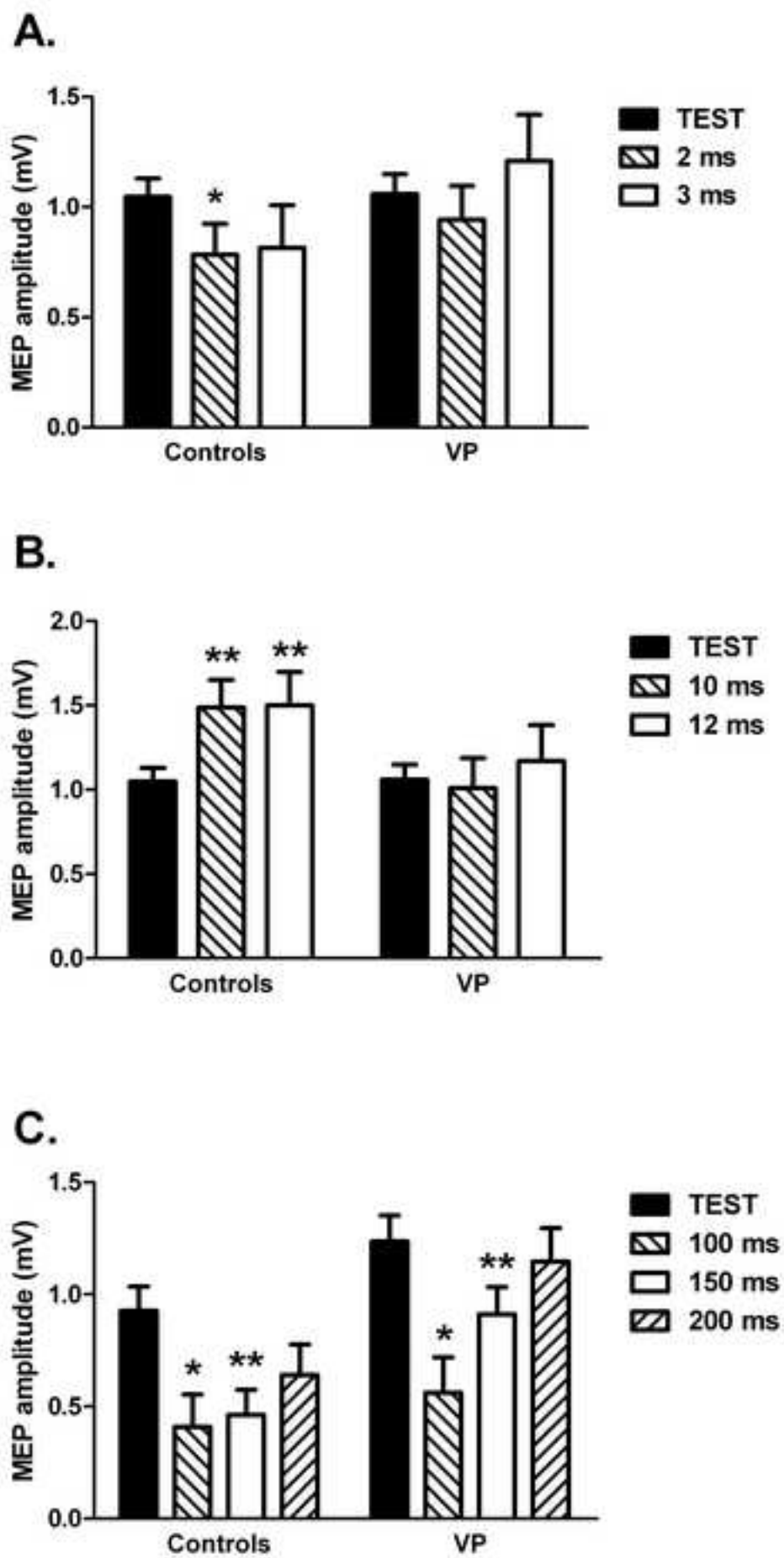


Figure 4
[Click here to download high resolution image](#)

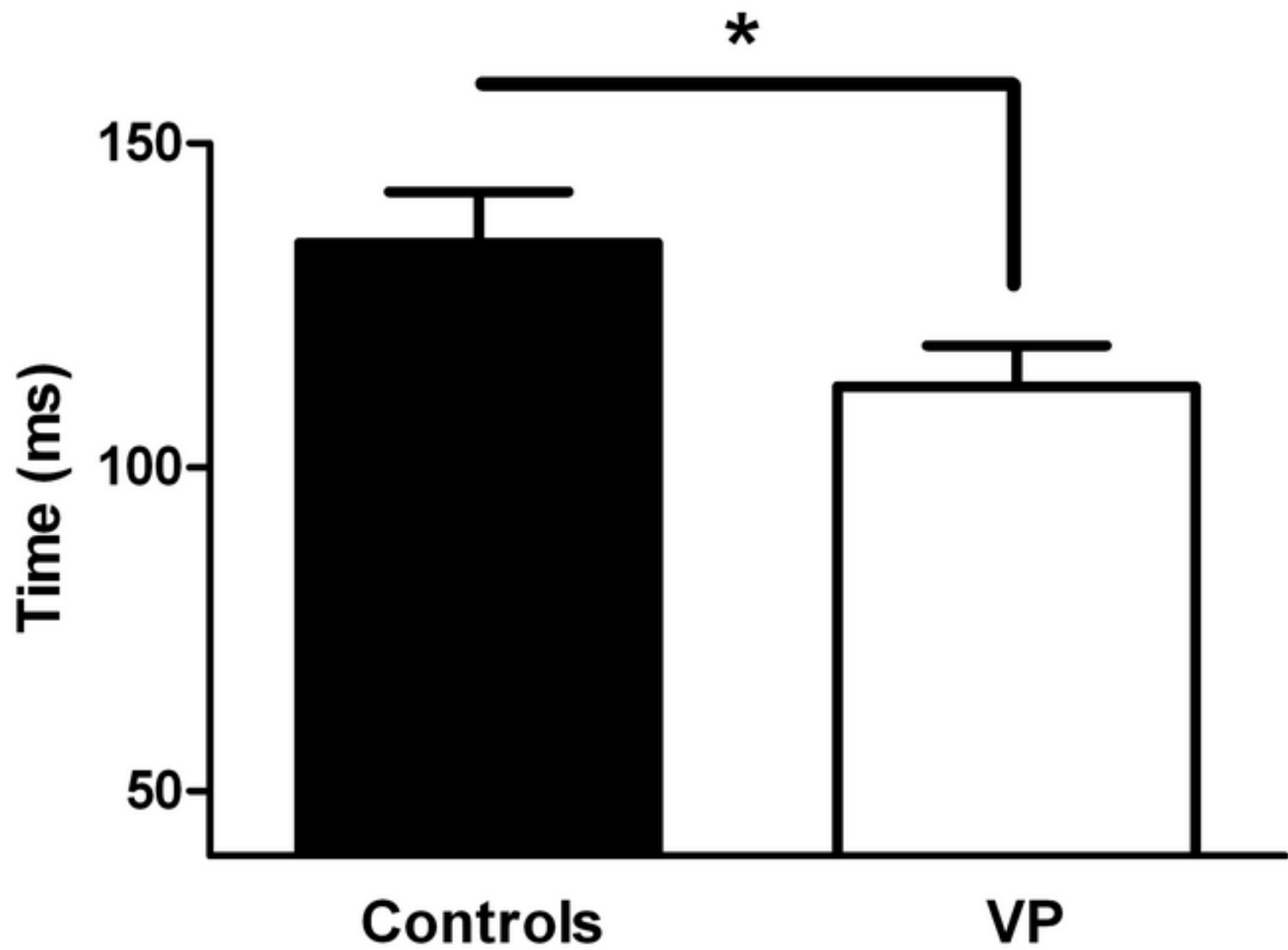


Table 1. Demographic, clinical and neuroimaging features of VP patients

Case	Sex	Age (y)	Disease duration (y)	UPDRS-III ‘on’/‘off’	Hoehn y Yahr ‘on’/‘off’	Medication (yes/no)	Equivalent dose of L-dopa (mg/d)	Neuroimaging findings
1	Female	82	6	24 / 37	2 / 4	Yes	750	WMD, LS, TI
2	Male	72	9	- / 46	- / 4	No	-	WMD, LS
3	Male	79	2	- / 13	- / 2.5	No	-	WMD, LS
4	Male	69	1	24 / 39	2 / 2.5	Yes	300	WMD, LS
5	Male	78	8	34 / 37	5 / 5	Yes	843	WMD, LS
6	Female	75	3	33 / 30	2.5 / 3	Yes	250	WMD, LS
7	Male	83	3	26 / 36	3 / 3	Yes	300	WMD, LS
8	Male	78	4	- / 18	- / 3	No	-	WMD, LS
9	Male	69	2	20 / 23	2.5 / 2.5	Yes	300	WMD, LS
10	Male	74	4	- / 19	- / 2.5	No	-	WMD, LS
11	Male	74	5	- / 29	- / 3	No	-	WMD, LS, TI

Abbreviations: UPDRS-III, Unified Parkinson’s Disease Rating Scale – Part III;

WMD, white matter disease; LS, lacunar strokes; TI, territorial infarction.

TABLE 2. Resting and active motor thresholds in each group of subjects as well as the TMS intensity used to produce the standard 1mV MEP in the FDI and APB muscles and the intensity of the electrical stimulus. Results are displayed as means±standard deviation (SD).

VARIABLES	VP	HC	P-VALUE
AMT FDI (% of mso)	30.73±4.0	36.69±7.98	t ₂₂ =2.24, P=0.035
RMT FDI (% of mso)	37.91±5.50	47.15±9.49	t ₂₂ =2.84, P=0.009
Intensity MEP 1mV FDI (% of mso)	48.27±6.23	59.15±13.44	t ₂₂ =2.46, P=0.022
Intensity MEP 1mV APB (% of mso)	47.64±5.71	59.0±14.93	t _{15.94} =2.53, P=0.022
Electrical stimulus (mA)	14.30±3.45	12.63±3.29	t ₂₂ =-1.21, P=0.238

Abbreviations: VP, vascular parkinsonism; HC, healthy controls; AMT, active motor threshold; RMT, resting motor threshold; MEP, motor evoked potential; mso, maximum stimulator output.

Table 3. Results of the neuropsychological tests in the 2 groups (VP and healthy controls). Results are displayed as means \pm standard deviation (SD).

VARIABLES	VP	HC	P-VALUE
MDRS			
Attention	34.36 \pm 1.91	35.92 \pm 0.76	$t_{12.66}=2.54$, $P=0.025$
Construction	4.73 \pm 1.79	6.0 \pm 0.0	$t_{10}=2.35$, $P=0.040$
Conceptualisation	32.64 \pm 5.46	36.08 \pm 2.81	$t_{14.38}=1.88$, $P=0.079$
Initiation/Perseveration	30.91 \pm 6.09	36.15 \pm 1.72	$t_{11.36}=2.76$, $P=0.018$
Memory	20.18 \pm 4.66	23.62 \pm 2.75	$t_{22}=2.24$, $P=0.036$
Total score	122.82 \pm 15.92	137.77 \pm 4.53	$t_{11.37}=3.01$, $P=0.011$
Go-no-go (interference)	6.18 \pm 3.34	7.23 \pm 3.49	$t_{22}=0.75$, $P=0.463$
Go-no-go (inhibition)	4.64 \pm 2.38	6.77 \pm 3.44	$t_{21.24}=1.78$, $P=0.088$
WMS-III Word List			
Immediate recall	22.64 \pm 8.55	28.46 \pm 6.81	$t_{22}=1.86$, $P=0.077$
Delayed recall	3.27 \pm 3.07	5.92 \pm 3.12	$t_{22}=2.09$, $P=0.049$
Percentage retention	39.91 \pm 43.94	61.69 \pm 25.34	$t_{22}=1.83$, $P=0.081$
Recognition	20.55 \pm 2.54	21.15 \pm 2.58	$t_{22}=0.58$, $P=0.568$
Semantic fluency (buying)	15.18 \pm 4.56	21.0 \pm 3.54	$t_{22}=3.52$, $P=0.02$
Letter Verbal Fluency (P)	10.45 \pm 6.25	12.23 \pm 5.12	$t_{22}=0.76$, $P=0.452$
Clock Drawing Test			
Copy	8.33 \pm 2.56	9.81 \pm 0.38	$t_{8.25}=1.71$, $P=0.124$
Spontaneous	7.22 \pm 3.62	8.46 \pm 1.96	$t_{11.27}=0.93$, $P=0.369$
Boston Naming test (15 items)	12.60 \pm 2.17	13.77 \pm 1.23	$t_{13.42}=1.52$, $P=0.151$

Abbreviations: VP, vascular parkinsonism; HC, healthy controls; MDRS, Mattis Dementia Rating Scale; WMS-III, Wechsler Memory Scale - Third edition.

Table 4

Table 4. Neurophysiological to neuropsychological correlations in VP patients.

	Mean value of SICI (%)		Mean value of ICF (%)		CSP		Mean value of SAI (%)		PAS t0 (APB) (%)	
Neuropsychological tests	<i>R</i>	<i>P</i>	<i>P</i>		<i>P</i>		<i>R</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	
	<i>value</i>	<i>value</i>	<i>R value</i>	<i>value</i>	<i>R value</i>	<i>value</i>	<i>value</i>	<i>P value</i>	<i>R value</i>	<i>value</i>
<i>GLOBAL EFFICIENCY</i>										
<i>MDRS - Attention</i>	-0.434	0.182	-0.060	0.861	-0.106	0.756	-0.670	0.024*	0.647	0.032*
<i>MDRS-Initiation/Perseveration</i>	-0.584	0.059	-0.138	0.686	-0.340	0.306	-0.377	0.253	0.602	0.050
<i>MDRS - Construction</i>	-0.631	0.037*	-0.020	0.954	-0.070	0.839	-0.696	0.017*	0.596	0.053
<i>MDRS - Memory</i>	-0.400	0.223	0.055	0.872	-0.239	0.479	-0.520	0.101	0.699	0.017*
<i>MDRS – Total score</i>	-0.615	0.044*	-0.041	0.905	-0.196	0.564	-0.615	0.044*	0.601	0.050
<i>EXECUTIVE FUNCTION</i>										
<i>Semantic fluency</i>	-0.546	0.082	-0.083	0.809	-0.252	0.454	-0.220	0.515	0.450	0.165
<i>VERBAL MEMORY</i>										
<i>WMS-III – Delayed recall</i>	-0.334	0.315	0.056	0.871	-0.088	0.797	-0.757	0.007*	0.743	0.009*

* Statistically significant difference of correlation R value